



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DO PORTO

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

2011/2012

Diogo Leandro Rodrigues Gomes

Novas abordagens terapêuticas das síndromes coronárias agudas:  
enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST

março, 2012

FMUP

Diogo Leandro Rodrigues Gomes  
Novas abordagens terapêuticas das síndromes coronárias agudas:  
enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST

**Mestrado Integrado em Medicina**

**Área: Cardiologia**

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:  
Professor Doutor Manuel Joaquim Lopes Vaz da Silva**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:  
Revista Portuguesa de Cardiologia**

março, 2012

FMUP

Eu, Diogo Leandro Rodrigues Gomes, abaixo assinado, nº mecanográfico 060801223, estudante do 6º ano do Mestrado Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21 / 03 / 2012

Assinatura:



**Nome:** Diogo Leandro Rodrigues Gomes

**Endereço eletrónico:** med06223@med.up.pt

**Telefone ou Telemóvel:** 963996890

**Número do Bilhete de Identidade:** 13427156

**Título da Monografia:** Novas abordagens terapêuticas das síndromes coronárias agudas: enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST

**Orientador:** Professor Doutor Manuel Joaquim Lopes Vaz da Silva


**Ano de conclusão:** 2012

**Designação da área do projeto:** Cardiologia

É autorizada a reprodução integral desta Monografia para efeitos de investigação e de divulgação pedagógica, em programas e projetos coordenados pela FMUP.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 21 / 03 / 2012

Assinatura:



## ÍNDICE

PÁGINA DE TÍTULO .....	2
RESUMO .....	3
PALAVRAS-CHAVE .....	3
ABSTRACT .....	4
KEYWORDS .....	4
LISTA DE ABREVIATURAS/ACRÓNIMOS.....	5
LISTA DE FIGURAS.....	8
LISTA DE QUADROS .....	8
INTRODUÇÃO .....	9
MATERIAL E MÉTODOS .....	11
FISIOPATOLOGIA .....	12
DIAGNÓSTICO.....	14
PROGNÓSTICO.....	20
TRATAMENTO MÉDICO CONVENCIONAL.....	23
NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS .....	27
Antiagregantes plaquetários .....	27
Anticoagulantes.....	29
Antagonistas do recetor PAR-1 .....	33
ANGIOPLASTIA COM <i>STENTS</i> .....	36
CONCLUSÃO .....	38
AGRADECIMENTOS.....	40
BIBLIOGRAFIA.....	41
ANEXO	

**NOVAS ABORDAGENS TERAPÊUTICAS DAS SÍNDROMES CORONÁRIAS AGUDAS:**

**ENFARTE AGUDO DO MIOCÁRDIO SEM ELEVAÇÃO DO SEGMENTO ST**

**NEW THERAPEUTIC APPROACHES IN ACUTE CORONARY SYNDROMES:**

**NON-ST-ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION**

DIOGO LEANDRO RODRIGUES GOMES<sup>1</sup>

**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DO PORTO**

<sup>1</sup> ALUNO DO 6º ANO DO MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

**Correspondência**

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Prof. Hernâni Monteiro, 4200 – 319 Porto, PORTUGAL

Telefone: +351 22 551 3600

Fax: +351 22 551 360

e-mail: med06223@med.up.pt

**Contagem Total de Palavras:** 9569 palavras

## RESUMO

A síndrome coronária aguda refere-se a uma condição clínica de isquemia cardíaca aguda, que resulta, habitualmente, da rutura ou erosão da placa aterosclerótica, com hipoperfusão do miocárdio. As doenças cardiovasculares são a principal causa de morte nos países desenvolvidos e, em Portugal, destas, cerca de 23% são atribuídas à doença cardíaca isquémica. O enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST é já o tipo de síndrome coronária aguda mais frequente. O eletrocardiograma continua a ser o exame de primeira linha para o seu diagnóstico, complementado pelo doseamento da troponina. Neste contexto, realizou-se uma revisão bibliográfica, nas bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *ISI Web of Science* sobre as novas abordagens terapêuticas do enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST. Novas terapias médicas estão em estudo para tentar ultrapassar as limitações do tratamento atual. O clopidogrel, pela sua ativação dependente, principalmente, da CYP2C19, apresenta uma grande variabilidade na resposta farmacodinâmica. Os novos inibidores do recetor P2Y<sub>12</sub>, como o prasugrel e o ticagrelor, conseguem uma antiagregação plaquetária mais rápida e homogénea. Também novos anticoagulantes, como o fondaparinux e a bivalirudina, já se apresentam como alternativas seguras e eficazes às heparinas. No tratamento por intervenção coronária percutânea, os *stents* farmacotativos apresentam uma menor incidência de re-estenose e apresentam-se como alternativa aos metálicos, principalmente em doentes com alto risco de re-estenose.

## PALAVRAS-CHAVE

Síndrome coronária aguda; enfarte agudo do miocárdio; antiagregantes plaquetários; anticoagulantes; terapêutica; *stents*.

## ABSTRACT

The acute coronary syndrome refers to a condition of acute cardiac ischemia, and is usually a manifestation of rupture or erosion of an atherosclerotic plaque, resulting in hypoperfusion of the myocardium. Cardiovascular diseases are the leading cause of death in developed countries and in Portugal, and of these, about 23% are attributed to ischemic heart disease. Acute myocardial infarction without ST segment elevation is now the major cause of acute coronary syndromes. The electrocardiogram remains the key exam for its diagnosis, complemented with troponin measurement. In this context the literature was reviewed searching PubMed, Scopus and ISI Web of Science for new therapeutic approaches in acute myocardial infarction without ST segment elevation. New therapies are being developed in the hope to overcome the limitations of current treatment strategies. Clopidogrel due to its predominant activation by CYP2C19, has a highly variable pharmacodynamic response. New receptor P2Y<sub>12</sub> inhibitors, such as prasugrel and ticagrelor, have a faster antiaggregation and a more homogeneous response across subjects. Also, recent anticoagulants like fondaparinux and bivalirudin, are already a safer and more effective alternative to heparin. Regarding percutaneous coronary intervention, drug eluting stents seem to have a lower incidence of restenosis, and therefore should be an alternative to bare metal stents, particularly for patients at high risk of restenosis.

## KEYWORDS

Acute coronary syndrome; myocardial infarction; platelet aggregation inhibitors; anticoagulants; therapeutics; stents.



## LISTA DE ABREVIATURAS/ACRÓNIMOS

ACUITY: *Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*

AI: Angina Instável

Angio-TC: Angiografia por Tomografia Computorizada

APPRAISE: *The Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events*

ATLAS ACS 2-TIMI 51: *Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis in Myocardial Infarction 51*

ATLAS ACS-TIMI 46: *Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis In Myocardial Infarction 46*

AVC: Acidente Vascular Cerebral

CABG: *Coronary Artery Bypass Graft* – Cirurgia de Revascularização Coronária

CK: *Creatine Kinase*

CK-MB: *Creatine Kinase-Myocardial Band*

CV: Cardiovascular

DCI: Doença Cardíaca Isquêmica

DCV: Doenças Cardiovasculares

DTAP: Dupla Terapia Antiplaquetária

EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio

EAMCST: Enfarte Agudo do Miocárdio Com elevação do Segmento ST

EAMSST: Enfarte Agudo do Miocárdio Sem elevação do Segmento ST

ECG: Eletrocardiograma

ERASE-MI: *Early Rapid Reversal of Platelet Thrombosis with Intravenous Elinogrel before PCI to Optimize Reperfusion in Acute Myocardial Infarction*

EUA: Estados Unidos da América

FAST-MI: *French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*

FDA: *Food and Drug Administration*

FXa: Fator X ativado

GDF-15: *Growth Differentiation Factor-15*

GRACE: *Global Registry of Acute Coronary Event*

HBPM: Heparinas de Baixo Peso Molecular

HNF: Heparina Não Fracionada

IBP: Inibidores das Bombas de Protões

ICP: Intervenção Coronária Percutânea

INNOVATE-PCI: *INtraveNous and Oral administration of elinogrel to eVAluate Tolerability and Efficacy in nonurgent PCI patients*

IV: Intravenosa

J-LANCELOT : *Japanese – Lesson from Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin*

LANCELOT: *Lessons From Antagonizing the Cellular Effects of Thrombin*

NT-proBNP: *N-terminal pro-B-type Natriuretic Peptide*

OASIS: *Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes*

PAR: Recetores Ativados por Proteases

PENTUA: *Pentasaccharide in Unstable Angina*

PLATO: *Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes*

RECORD: *Regulation of Coagulation in Major Orthopedic Surgery Reducing the Risk of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism*

REDEEM: *RandomizEd Dabigatran Etexilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors for Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin and Clopidogrel*

REPLACE-2: *Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events – 2*

RMC: Ressonância Magnética Cardíaca

ROC: *Receiver-Operating-Characteristic*

SCA: Síndrome Coronária Aguda

SCACST: Síndrome Coronária Aguda Com elevação do Segmento ST

SCASST: Síndrome Coronária Aguda Sem elevação do Segmento ST

SEPIA-ACS1 TIMI 42: *Study Program to Evaluate the Prevention of Ischemia with direct Anti-Xa inhibition in Acute Coronary Syndromes 1 — Thrombolysis in Myocardial Infarction 42*

SEPIA-PCI: *Study to Evaluate the Pharmacodynamics, the Safety and Tolerability, and the Pharmacokinetics of Several Intravenous Regimens of the Factor Xa Inhibitor Otamixaban, in Comparison to Intravenous Unfractionated Heparin in Subjects Undergoing Non-Urgent Percutaneous Coronary Intervention*

TIMI: *Thrombolysis In Myocardial Infarction*

TRA-PCI: *Thrombin Receptor Antagonist – Percutaneous Coronary Intervention*

TRILOGY ACS: *the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes*

TRITON–TIMI 38: *Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*

TXA<sub>2</sub>: Tromboxano A2

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Taxa de incidência de EAM ajustada para a idade e sexo, de 1999 a 2008 .....	10
Figura 2. Tipo de SCA em Portugal e distribuição de 2002 a 2008 .....	10
Figura 3. Esquema de placa aterosclerótica "vulnerável" .....	12
Figura 4. Esquema de diagnóstico das SCA .....	14
Figura 5. Desempenho no diagnóstico precoce de EAM dos testes para as troponinas cardíacas, quantificado pela área sob a curva ROC .....	16
Figura 6. Algoritmo para um rápido diagnóstico de SCA com o teste para doseamento da troponina de alta sensibilidade .....	17
Figura 7. Associação entre a condição de portador dos alelos hipofuncionantes CYP2C19*2 e o risco de mortalidade CV e incidência de EAM e de AVC e trombose do stent, em doentes tratados com clopidogrel, 450 dias após a aleatorização .....	24
Figura 8. Modelo para a proteólise e ativação do PAR-1 pela trombina .....	34

## LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Valores padrão e desempenho diagnóstico dos testes de deteção das troponinas cardíacas à admissão .....	16
Quadro 2. Estratégia invasiva vs não invasiva nas SCASST .....	19
Quadro 3. Classificação de Risco TIMI para SCASST .....	20
Quadro 4. Classificação de Risco GRACE .....	21
Quadro 5. Mortalidade intra-hospitalar e aos seis meses em categorias de risco de acordo com a classificação GRACE .....	21
Quadro 6. Principais características farmacológicas dos inibidores do recetor do ADP – P2Y12 .....	29
Quadro 7. Principais características farmacológicas dos novos anticoagulantes .....	33
Quadro 8. Principais características farmacológicas dos inibidores do recetor PAR-1 .....	35
Quadro 9. Comparação dos resultados obtidos com o uso de <i>stents</i> metálicos e farmacoativos, ao fim de dois anos .....	37

## INTRODUÇÃO

A expressão *síndrome coronária aguda* (SCA) refere-se a uma condição clínica com sintomatologia de isquemia cardíaca aguda e engloba três entidades clínicas: o enfarte agudo do miocárdio com elevação do segmento ST (EAMCST), o enfarte agudo do miocárdio sem elevação do segmento ST (EAMSST) e a angina instável (AI). Estas apresentações clínicas dependem do volume de miocárdio afetado e da isquemia ou necrose que este sofre <sup>1-3</sup>.

Atualmente, as doenças cardiovasculares (DCV) são a principal causa de morte nos países desenvolvidos <sup>1, 4, 5</sup> e, segundo previsões <sup>4, 5</sup>, vão manter-se nessa posição nas próximas décadas. Também nos países em desenvolvimento, este grupo de patologias vai assumir o topo da tabela das causas de morte, até 2030 <sup>4,5</sup>.

Nos Estados Unidos da América (EUA), cerca de 12 milhões de pessoas têm doença coronária e cerca de um milhão sofre um enfarte agudo do miocárdio (EAM) cada ano, resultando em 466000 mortes por esta doença <sup>3, 6</sup>. Também, naquele país, uma em cada seis mortes são devidas a doença coronária <sup>7</sup> e a cada 25 segundos ocorre um evento coronário, resultando numa morte por minuto <sup>7,8</sup>.

Também na Europa, as DCV representam uma importante causa de mortalidade. Particularmente na doença cardíaca isquémica (DCI), verifica-se um gradiente com zonas de maior mortalidade na Europa Central e de Leste <sup>9,10</sup>.

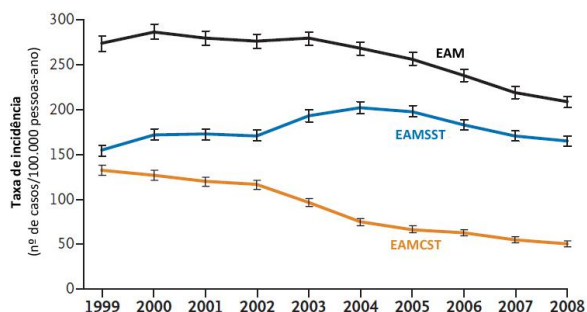
Quanto à taxa de mortalidade por DCI, Portugal encontra-se na 10ª posição da lista de países representados na Organização Mundial de Saúde com 61 mortes/ano por 100000 habitantes, o que representa 11,4% da taxa de mortalidade global <sup>9</sup>. No entanto, comparando os países europeus, Portugal pertence ao grupo com menor taxa de mortalidade por DCI, juntamente com França, Espanha, Itália, Suíça e Holanda <sup>10</sup>.

Um estudo recente <sup>11</sup>, aponta para que a prevalência e os custos associados às DCV continuem a aumentar, com mais de 40% de doentes a sofrer de algum evento cardiovascular (CV) em 2030. Também nos EUA, as DCV estão no topo da lista de diagnósticos com maiores custos associados, sendo que dentro destas, a doença coronária é aquela em que mais se gasta <sup>7</sup>.

Com o aumento do risco de eventos CV fatais superior a 5% nos próximos 10 anos, é necessário especial cuidado na modificação dos estilos de vida e na aplicação da melhor terapêutica <sup>10</sup>, que sofreu grandes avanços no que diz respeito ao tratamento das SCA <sup>6</sup>.

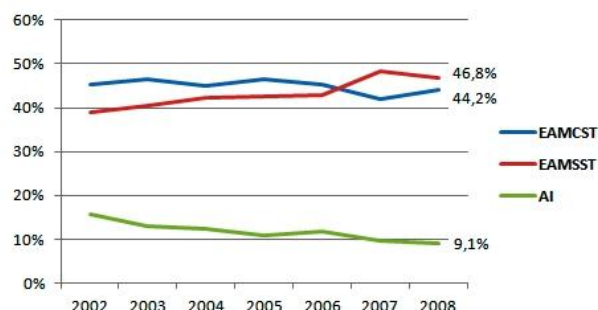
Está estabelecido que as SCA apresentam uma fisiopatologia comum, manifestando-se, no entanto, de formas distintas. A dor torácica é o sintoma inicial. Contudo, os doentes são divididos com base nos resultados do eletrocardiograma (ECG) e dos biomarcadores de necrose do miocárdio, em doentes com EAM com elevação persistente (> 20 minutos) do segmento ST do ECG, em doentes com EAM sem elevação persistente do segmento ST do ECG e em doentes com AI, sendo que neste caso não há aumento dos marcadores de necrose miocárdica <sup>1, 2, 7</sup>.

Registos recentes <sup>12-14</sup> mostram que as SCA sem elevação do segmento ST (SCASST) são mais frequentes que as SCA com elevação do segmento ST (SCACST), como é possível verificar pela Figura 1. A incidência de EAMCST encontram-se a diminuir, enquanto a apresentação como SCASST está a aumentar <sup>12</sup>. Também em Portugal, as SCASST são a forma mais frequente de apresentação das SCA <sup>15</sup> (Figura 2).



**Figura 1.** Taxa de incidência de EAM ajustada para a idade e sexo, de 1999 a 2008 (retirado e adaptado de Yeh et al. N Engl J Med. 2010;362:2155-65 <sup>12</sup>) [Com permissão do autor]

As barras I representam intervalos de confiança de 95%; EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio; EAMSST: Enfarte Agudo do Miocárdio Sem elevação do segmento ST; EAMCST: Enfarte Agudo do Miocárdio Com elevação do segmento ST.



**Figura 2.** Tipo de SCA em Portugal e distribuição de 2002 a 2008 (adaptado de Santos et al. Rev Port Cardiol. 2009;28:1465-500 <sup>15</sup>)

EAMCST: Enfarte Agudo do Miocárdio Com elevação do segmento ST; EAMSST: Enfarte Agudo do Miocárdio Sem elevação do segmento ST; AI: Angina Instável.

Em Portugal, as DCV permanecem no topo da lista das causas de morte, e destas, cerca de 23% são devidas a DCI, com destaque evidente para as SCA <sup>15</sup>.

Segundo o registo nacional de SCA <sup>15</sup>, que incluiu 22482 doentes desde 1 de janeiro de 2002 até 31 de dezembro de 2008, 45,4% dos doentes tiveram EAMCST, 41,4% EAMSST e 13,1% AI. Como representado na Figura 2, ao longo dos sete anos de avaliação, houve uma diminuição do número de casos de EAMCST, enquanto que o número de casos de EAMSST se manteve estável, tornando-se, a partir de 2007, o diagnóstico mais prevalente. A média de idade dos doentes foi de 66 anos, com predomínio do sexo masculino (69,74%). Os doentes que sofreram de EAMSST apresentaram uma média de idades de 68 anos, com 66,6% dos doentes do sexo masculino. A mortalidade intra-hospitalar média foi de 5,2%, sendo mais elevada na população com EAMCST (7,7%) do que na população com EAMSST (3,9%). No entanto, a mortalidade aos seis meses foi ligeiramente superior nos doentes com EAMSST, 7,3% vs 6,6% nos doentes com EAMCST.

Este panorama vai de encontro ao que está referenciado noutros estudos internacionais <sup>1, 12, 16, 17</sup>, que mostram também que a mortalidade intra-hospitalar é maior no EAMCST, mas aos seis meses é semelhante à encontrada no EAMSST. A longo tempo, a mortalidade torna-se maior no EAMSST, atingindo o dobro da encontrada no EAMCST aos quatro anos <sup>18</sup>.

O objetivo do presente trabalho é o de efetuar uma revisão sobre os dados epidemiológicos, fisiopatológicos, de diagnóstico e de prognóstico relativos ao EAMSST e centrar essa mesma revisão nas suas novas abordagens terapêuticas.

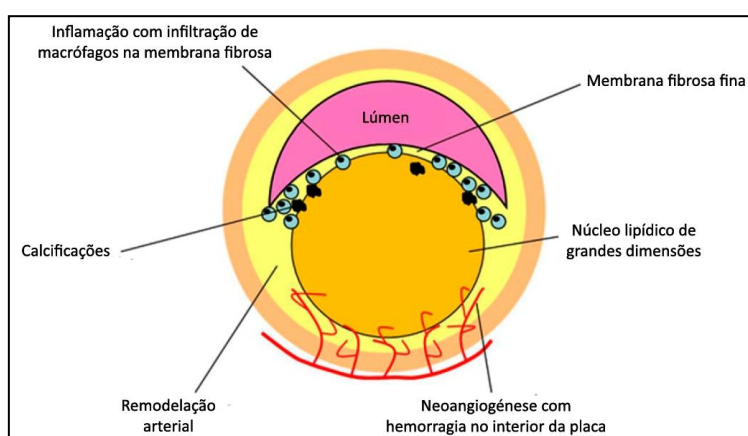
## MATERIAL E MÉTODOS

A presente monografia foi feita com base numa pesquisa bibliográfica utilizando as bases de dados *PubMed*, *Scopus* e *ISI Web of Science*. A pesquisa foi feita com base nos termos *MeSH*, com procura por nomes de autores e artigos, em língua portuguesa ou inglesa, sem restrição por tipo de artigo ou ano de publicação. Incluíram-se, ainda, as referências de maior interesse para esta monografia que foram encontradas nos artigos seleccionados.

Foram também utilizadas *guidelines*, disponíveis gratuitamente on-line, da *European Society of Cardiology*, da *American Heart Association* e do *American College of Cardiology* e o registo nacional de SCA, retirado gratuitamente da versão on-line da *Revista Portuguesa de Cardiologia*.

As SCA são habitualmente uma manifestação da aterosclerose que ameaça a vida. Estas apresentações clínicas têm um substrato fisiopatológico comum – rutura ou erosão da placa aterosclerótica, resultando na hipoperfusão do miocárdio <sup>1, 2, 19</sup>.

As placas com risco de rutura e instabilidade, as “placas vulneráveis”, apresentam um grande núcleo lipídico/necrótico, baixa densidade de células musculares lisas, grande concentração de células inflamatórias (principalmente macrófagos e linfócitos T), uma fina membrana fibrosa que reveste o núcleo lipídico, elevada expressão de matriz constituída por metaloproteínases que degradam o colagénio e neovascularização e hemorragia no interior da placa <sup>3, 19-28</sup> (Figura 3).



**Figura 3.** Esquema de placa aterosclerótica "vulnerável"  
(retirado e adaptado de Vancraeynest et al. J Am Coll Cardiol. 2011;57:1961-79 <sup>22</sup>) [Com permissão do autor]

A inflamação é um importante fator que contribui para a instabilidade da placa e está relacionada com o aumento da atividade dos macrófagos, conduzindo ao aumento do núcleo lipídico e à diminuição da espessura da membrana fibrosa <sup>2, 3, 25</sup>. Este processo ocorre, porque as células inflamatórias, particularmente os macrófagos, produzem metaloproteínases que degradam muitos componentes do tecido conetivo, incluindo o colagénio. Associado a este facto, há também a estimulação da apoptose das células musculares lisas, o que contribui para maior instabilidade <sup>22, 25, 26</sup>. Também a neovascularização que ocorre no interior da placa aterosclerótica, devido a hipóxia, torna-a mais vulnerável. Os novos capilares formados são imaturos e frágeis, permitindo o extravasamento de células inflamatórias, eritrócitos e proteínas plasmáticas <sup>22, 29</sup> e são uma fonte de colesterol livre <sup>26</sup>. Esta hemorragia está associada, mais frequentemente, a núcleos grandes e necróticos <sup>26, 29</sup>.

A erosão e a rutura da placa são dois mecanismos subjacentes às SCA <sup>3, 19-28</sup>, sendo que a rutura com consequente formação de trombo é o mecanismo principal <sup>21</sup>. A erosão ocorre por um processo de lesão do endotélio, expondo o tecido conetivo da superfície subendotelial. Assim, o trombo adere à superfície exposta e provoca a obstrução de grande parte do lúmen arterial <sup>25</sup>. O outro processo que leva à formação do trombo, a rutura da placa, ocorre,



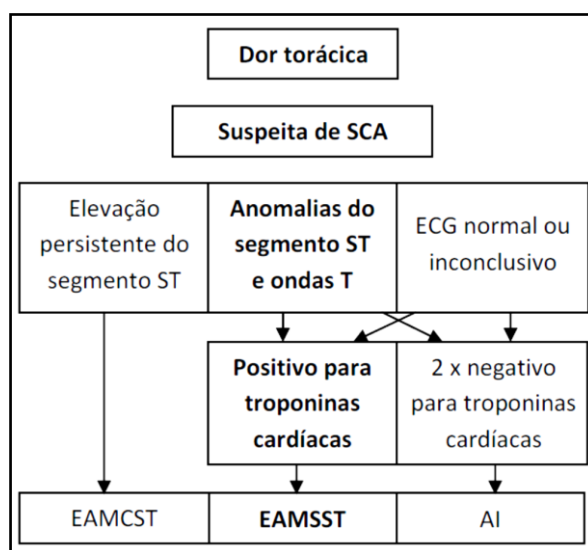
inicialmente, com uma fissura na membrana fibrosa da placa que põe em contacto o núcleo lipídico com a corrente sanguínea. Como este núcleo é fortemente trombogénico, a formação do trombo inicia-se no interior da placa e, depois, expande-se para o lúmen arterial, causando a obstrução ou mesmo oclusão <sup>25</sup>. A rutura da placa é a principal causa de eventos coronários major em homens caucasianos com altas concentrações de lipoproteínas de baixa densidade e baixas de lipoproteínas de alta densidade. Pelo contrário, a erosão está associada a cerca de metade destes eventos em mulheres <sup>25</sup>. A incidência de rutura e a oclusão total por trombo rico em fibrina é maior no EAMCST, enquanto que nas SCASST a oclusão arterial tende a ser parcial e intermitente, com um trombo mais rico em plaquetas <sup>19, 21</sup>.

Novas técnicas de diagnóstico, como a angiografia por tomografia computadorizada (angio-TC), a ressonância magnética e a ecografia intravascular, têm sido usadas com o objetivo de se conseguir identificar as “placas vulneráveis”. No entanto, aquelas técnicas ainda não fazem parte da prática clínica. Assim o grande desafio para o futuro passa por descobrir um método eficaz nesta identificação, de modo a prever a rutura das placas ateroscleróticas antes da sua manifestação clínica <sup>26</sup> e implementá-lo na rotina clínica.

## DIAGNÓSTICO

O principal sintoma de EAM que traz os doentes ao serviço de urgência é a dor torácica <sup>1</sup>, normalmente com duração superior a 20 minutos <sup>30</sup>. É classicamente descrita como um aperto ou peso na região precordial com irradiação para o ombro ou braço esquerdo <sup>1, 3, 30</sup>. Outros fatores que aumentam a probabilidade de se tratar de uma causa cardíaca são a idade avançada, o sexo masculino, história prévia ou familiar de DCV e a presença de fatores de risco clássicos, como a diabetes *mellitus*, a hipertensão arterial, a hipercolesterolemia e o tabagismo <sup>1, 3</sup>.

O termo enfarte do miocárdio significa a morte dos cardiomiócitos devido a isquemia prolongada <sup>30</sup>, sendo as SCASST um diagnóstico efetuado com base no ECG e em biomarcadores de necrose miocárdica, no contexto de dor torácica cardíaca (Figura 4). Outros meios de imagem também são utilizados <sup>1</sup>. Para além do interesse no diagnóstico, o ECG e os biomarcadores de necrose miocárdica são também importantes para o prognóstico e estratificação do risco <sup>1-3</sup>.



**Figura 4.** Esquema de diagnóstico das SCA (adaptado de Hamm et al. Eur Heart J. 2011;32:2999-3054 <sup>1</sup>)

SCA: Síndrome Coronária Aguda; ECG: Eletrocardiograma; EAMCST: Enfarte Agudo do Miocárdio Com elevação do segmento ST; EAMSST: Enfarte Agudo do Miocárdio Sem elevação do segmento ST; AI: Angina Instável

O ECG é o exame de primeira linha para a deteção da isquemia do miocárdio. Este deve ser obtido em menos de 10 minutos após a admissão do doente e deve ser analisado por um médico experiente <sup>1, 2</sup>. As manifestações mais precoces desta isquemia são as alterações no segmento ST e nas ondas T (por exemplo, inversão simétrica) <sup>30</sup>. As alterações características das SCASST são a depressão do segmento ST e alterações nas ondas T <sup>30</sup>. A elevação persistente deste segmento no ECG sugere EAMCST, que requer um tratamento diferente <sup>1</sup>. Contudo, um ECG sem alterações não exclui a possibilidade de estar a ocorrer um evento

coronário agudo <sup>1, 3, 30</sup>. Como a isquemia do miocárdio é um processo dinâmico, é recomendada a monitorização contínua do segmento ST <sup>1-3</sup>.

Devido à lesão das células cardíacas ocorre a libertação de diversas proteínas para o sangue, usadas como biomarcadores de necrose miocárdica – mioglobina, CK (*creatine kinase*), a isoenzima CK-MB (*creatine kinase-myocardial band*), troponinas cardíacas (T e I), entre outras <sup>1-3, 30</sup>.

A análise dos níveis de troponinas cardíacas é mais sensível para o diagnóstico de EAM do que a análise de outros biomarcadores disponíveis. A sua grande limitação é a baixa sensibilidade no momento da admissão clínica, devido ao compasso de tempo fisiológico do aumento dos níveis séricos das troponinas. Assim, é necessária uma monitorização mais prolongada, com uma análise no momento da admissão e outra após seis a nove horas. O ponto de corte deste teste é o percentil 99 referente à população normal <sup>30-32</sup>. O diagnóstico de EAM é estabelecido quando se encontra um valor acima deste percentil <sup>30</sup>, permitindo também a distinção entre EAMST e AI <sup>1, 2</sup>. É de notar que o aumento destes biomarcadores também pode ocorrer devido a outras patologias cardíacas ou sistémicas, como insuficiência renal aguda ou crónica, insuficiência cardíaca congestiva, crise hipertensiva, arritmias cardíacas, tromboembolismo pulmonar, acidente vascular cerebral (AVC), miocardites, entre outras <sup>1, 2</sup>.

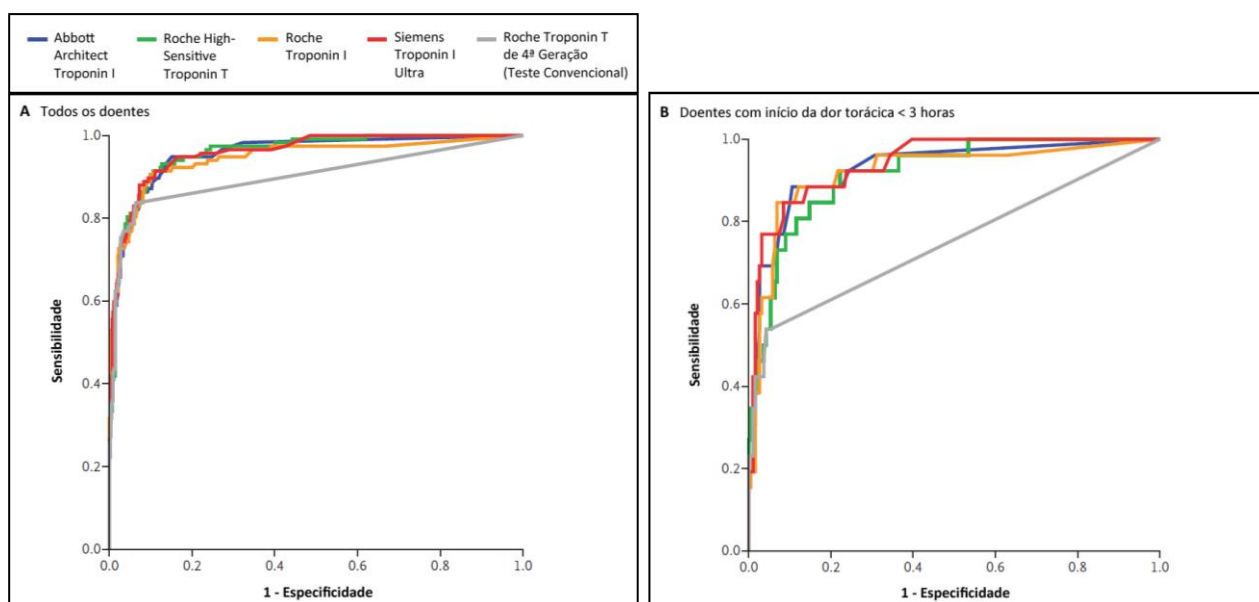
Recentemente, os avanços na tecnologia dos testes analíticos das troponinas cardíacas permitiram a obtenção de novos testes com melhor desempenho que os usados atualmente, sobretudo no momento de admissão do doente. Estes testes permitem um limite de deteção inferior ao percentil 99 referente à população normal, conseguindo alcançar uma maior sensibilidade e precisão no diagnóstico de EAM <sup>31-33</sup> e ainda um aumento no valor de prognóstico <sup>33</sup>.

Um estudo recente <sup>32</sup>, analisou o desempenho no diagnóstico precoce de EAM de quatro novos testes ultrasensíveis para a toponina T e I (*Roche High-Sensitive Troponin T*, *Roche Troponin I*, *Abbott-Architect Troponin I* e *Siemens Troponin I Ultra*), comparando os resultados com o teste convencional (*Roche Troponin T* de quarta geração). Contrariamente ao teste convencional, os novos testes apresentam um limite de deteção inferior ao percentil 99 referente à população normal (Quadro 1). A precisão no diagnóstico de EAMST e EAMST, quantificada pela área sob a curva ROC (*receiver-operating-characteristic*), revelou-se superior com a utilização dos testes ultrasensíveis comparativamente ao teste convencional (Figura 5). Entre os novos testes, esta precisão mostrou-se semelhante.

**Quadro 1.** Valores padrão e desempenho diagnóstico dos testes de detecção das troponinas cardíacas à admissão (retirado e adaptado de Reichlin et al. N Engl J Med. 2009;361:858-67<sup>32</sup>) [Com permissão do autor]

	ROCHE TROPONIN T DE 4ª GERAÇÃO (TESTE CONVENCIONAL)	ROCHE HIGH-SENSITIVE TROPONIN T	ROCHE TROPONIN I	ABBOTT-ARCHITECT TROPONIN I	SIEMENS TROPONIN I ULTRA
<b>SISTEMA DE ANÁLISE</b>	Elecsys 2010 (Roche Diagnostics)	Elecsys 2010 (Roche Diagnostics)	Elecsys 2010 (Roche Diagnostics)	Architect (Abbott Diagnostics)	ADVIA Centaur immunoassay (Siemens)
<b>LIMITE DE DETECÇÃO (µg/L)</b>	0,010	0,002	0,100	0,010	0,006
	S: 83%	S: 100%	S: 92%	S: 94%	S: 97%
	E: 93%	E: 14%	E: 88%	E: 87%	E: 68%
	VPN: 97%	VPN: 100%	VPN: 98%	VPN: 98%	VPN: 99%
	VPP: 72%	VPP: 19%	VPP: 62%	VPP: 59%	VPP: 63%
<b>CUTOFF POINT PARA O PERCENTIL 99 (µg/L)</b>	< 0,010	0,014	0,160	0,028	0,040
	S: /	S: 95%	S: 84%	S: 86%	S: 89%
	E: /	E: 80%	E: 94%	E: 92%	E: 92%
	VPN: /	VPN: 99%	VPN: 97%	VPN: 97%	VPN: 98%
	VPP: /	VPP: 50%	VPP: 73%	VPP: 69%	VPP: 68%
<b>COEFICIENTE DE VARIAÇÃO INFERIOR A 10% (µg/L)</b>	0,035	0,013	0,300	0,032	0,030
	S: 72%	S: *	S: 75%	S: 85%	S: *
	E: 97%	E: *	E: 97%	E: 93%	E: *
	VPN: 94%	VPN: *	VPN: 95%	VPN: 97%	VPN: *
	VPP: 85%	VPP: *	VPP: 83%	VPP: 70%	VPP: *

S: Sensibilidade; E: Especificidade; VPN: Valor Preditivo Negativo; VPP: Valor Preditivo Positivo.  
 \*: O critério de coeficiente de variação inferior a 10% foi cumprido com o percentil 99.

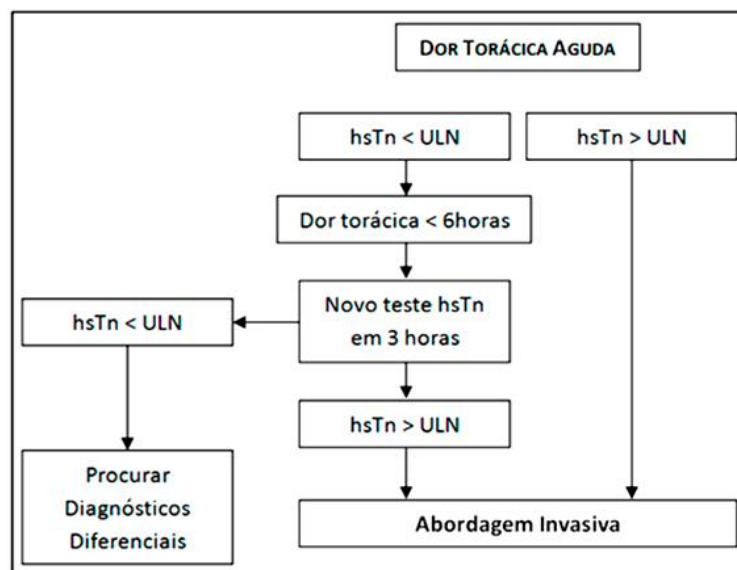


**Figura 5.** Desempenho no diagnóstico precoce de EAM dos testes para as troponinas cardíacas, quantificado pela área sob a curva ROC (retirado e adaptado de Reichlin et al. N Engl J Med. 2009;361:858-67<sup>32</sup>) [Com permissão do autor]

A: representa as amostras obtidas de todos os doentes admitidos; B: representa as amostras obtidas dos doentes admitidos no prazo de 3 horas após o início da dor torácica; EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio; ROC: receiver-operating-characteristic

Noutro estudo <sup>31</sup>, foi também comparada a eficácia, no diagnóstico de EAMST, de um novo teste para a deteção da troponina T (*Roche High-Sensitive Troponin T*) com o teste convencional (*Roche Troponin T* de quarta geração). O teste ultrasensível permitiu uma maior identificação de doentes com necrose do miocárdio na quantificação à admissão (61% vs 7,7%) e atingiu uma sensibilidade de 100% (vs 91,7%) e uma especificidade de 76,7% (vs 96,7%), com um valor preditivo negativo de 100% (vs 96,7%) e um valor preditivo positivo de 65% (vs 91,6%).

Estes factos estão já contemplados no algoritmo para um rápido diagnóstico de EAMST proposto pela *European Society of Cardiology*, representado na Figura 6, em que o doseamento da troponina de alta sensibilidade desempenha um papel fulcral <sup>1</sup>.



**Figura 6.** Algoritmo para um rápido diagnóstico de SCA com o teste para doseamento da troponina de alta sensibilidade (adaptado de Hamm et al. Eur Heart J. 2011;32:2999-3054 <sup>1</sup>)

hsTn: Troponina de alta sensibilidade; UNL: limite superior do normal (superior ao percentil 99 referente à população normal)

Apenas o ensaio para o doseamento da troponina T de alta sensibilidade está disponível para ser utilizado e ainda não foi aprovado para uso no EUA. As suas características analíticas incluem um valor de percentil 99 de 0,0135ng/mL e um coeficiente de variação 10% de 0,0130ng/mL. Assim, um valor acima de 0,014 ng/mL é considerado anormal <sup>32, 34</sup>, e claramente abaixo dos 0,03 ng/mL como *cut-off* para os testes habitualmente usados nos hospitais portugueses. Como já mencionado, a troponina de alta sensibilidade aparece no contexto do uso de novos testes diagnósticos com sensibilidades aumentadas que têm limite de deteção 10 a 100 vezes inferior aos já disponíveis e que preenchem os requisitos de precisão analítica pretendida em diagnósticos de doenças com um prognóstico tão sombrio. Por isso o EAM (com ou sem elevação do segmento ST) pode ser detetado mais frequentemente e mais precocemente em pacientes que se apresentam com dor torácica. A superioridade destes novos testes, particularmente nas primeiras horas após início da dor, foi demonstrada prospectivamente <sup>32, 34</sup>. O valor preditivo negativo para EAM com um único teste efetuado na admissão é de 95%, sendo assim, pelo menos tão elevado, como o obtido com

testes anteriores que têm um valor preditivo semelhante alcançado apenas por avaliações temporais em série. Apenas os pacientes que se apresentam muito precocemente após o início da dor torácica podem escapar à deteção, no entanto com uma nova avaliação dentro de três horas após a admissão a sensibilidade para diagnóstico de EAM aproxima-se de 100% <sup>1, 32, 34</sup>.

Em Portugal, no Registo Nacional de SCA <sup>15</sup>, o ECG não revelou alterações significativas em cerca de 30% dos doentes com SCASST, 35% apresentaram depressão do segmento ST e 30% ondas T negativas. A troponina I foi o biomarcador mais utilizado, sendo que 97,6% dos doentes desta população apresentaram valores elevados deste biomarcador.

Quanto às técnicas imagiológicas potencialmente úteis na avaliação da isquemia cardíaca e suas consequências, o ecocardiograma é importante, porque é rapidamente acessível, pouco dispendioso, não invasivo e inócuo. Este exame permite avaliar os segmentos isquémicos e/ou necrosados do miocárdio e caracterizar a função sistólica do ventrículo esquerdo, de grande valor de prognóstico <sup>1, 2</sup>.

A tomografia computadorizada, de elevada radiação, não é usada atualmente no diagnóstico de isquemia miocárdica, mas permite a visualização direta das artérias coronárias, apresentando potencial para excluir a presença de doença nestes vasos <sup>1</sup>. Em doentes com dor torácica aguda e de baixo risco na avaliação inicial (classificação TIMI com resultado entre zero e dois) a angio-TC coronária efetuada no serviço de urgência, pelo seu elevado valor preditivo negativo, pode facilitar a abordagem diagnóstica e terapêutica, com uma boa relação custo-eficácia, providenciando altas precoces sem se associar a diagnósticos errados, a um aumento de eventos CV ou a mortes por causa cardíaca <sup>35</sup>. Em doentes de intermédio e alto risco, a maioria dos estudos não usou o angio-TC para fundamentar decisões clínicas pelo que não é possível fazer recomendações específicas naquele subgrupo de doentes baseadas nos resultados deste exame <sup>1</sup>.

Mais recentemente, e de uma forma prática, a avaliação inicial no primeiro contato com o doente com dor torácica aguda pressupõe, para além da validação do diagnóstico, a estratificação do risco de eventos coronários recidivantes ou de morte intra-hospitalar e/ou aos seis meses pelo *score* GRACE e do risco de eventos hemorrágicos relacionados com os procedimentos terapêuticos. No Quadro 2 pode ver-se os critérios propostos nas novas recomendações da *European Society of Cardiology* para uma abordagem invasiva e o *timing* da intervenção nos doentes com SCASST. Assim, a angiografia coronária, apesar de invasiva, é o exame de escolha para obter informação sobre a localização e gravidade da doença arterial coronária. Deve ser efetuada rapidamente nos doentes de alto risco, sobretudo sem diagnóstico claro. Pode realizar-se por duas abordagens: pela artéria radial, com menor risco de hemorragia, mas que requer uma equipa mais experiente; ou pela artéria femoral, preferida em doentes hemodinamicamente instáveis <sup>1</sup>.

**Quadro 2. Estratégia invasiva vs não invasiva nas SCASST (adaptado de Hamm et al. Eur Heart J. 2011;32:2999-3054<sup>1)</sup>)**

<b>ESTRATÉGIA INVASIVA</b>	<b>Urgente (&lt;2 horas):</b> - Angina persistente ou recorrente com/sem alterações ST ( $\geq 2\text{mm}$ ) ou onda T negativa profunda resistente ao tratamento anti-anginoso; - Sintomas clínicos de insuficiência cardíaca ou instabilidade hemodinâmica; - Arritmias (fibrilhação ventricular, taquicardia ventricular).
	<b>Precoce (&lt;72 horas):</b> - Níveis de troponina elevados; - Alterações dinâmicas no segmento ST ou onda T (sintomáticas ou silenciosas); - Diabetes <i>mellitus</i> ; - Disfunção renal ( $\text{GFR} < 60\text{mL/min/173m}^2$ ); - Fração de ejeção $< 40\%$ ; - Angina precoce pós-enfarte; - EAM prévio; - ICP recente (nos últimos 6 meses); - CABG prévia; - Risco baixo a intermédio no score GRACE.
<b>ESTRATÉGIA ELETIVA OU NÃO INVASIVA</b>	- Angina não recorrente; - Ausência de sinais de insuficiência cardíaca; - Ausência de alterações no ECG; - Ausência de elevação das troponinas.
SCASST: Síndrome Coronária Aguda Sem elevação do segmento ST; GFR: Glomerular Filtration Rate – Taxa de Filtração Glomerular; EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio; ICP: Intervenção Coronária Percutânea; CABG: Coronary Artery Bypass Graft – cirurgia de revascularização coronária; GRACE: Global Registry of Acute Coronary Event; ECG: Eletrocardiograma.	

A ressonância magnética cardíaca (RMC) é um exame não invasivo, de alta resolução espacial, podendo ser associado a agentes de contraste. Tem a capacidade para localizar as placas ateroscleróticas e detetar os seus constituintes, nomeadamente aqueles característicos das “placas vulneráveis” com risco de rutura. A RMC já foi utilizada com sucesso para caracterizar estas placas nas artérias carótidas. No entanto, o estudo das coronárias torna-se mais difícil devido ao movimento cardíaco constante durante a aquisição e às pequenas dimensões destas artérias<sup>22, 36-40</sup> e também requer um tempo longo para o estudo; está contraindicado relativamente em doentes portadores de pacemakers/desfibriladores<sup>2</sup>.

Atualmente, têm-se realizado vários estudos pré-clínicos para detetar a inflamação presente nas placas ateroscleróticas usando novos agentes de contraste na imagem por ressonância magnética, como a gadofluorina M, nanopartículas e partículas ultra-pequenas de óxido de ferro, que são captadas pelos macrófagos<sup>36, 39</sup>. A neovascularização associada às “placas vulneráveis” também tem grande interesse científico, uma vez que é possível combinar nanopartículas de gadolínio marcadas (como o Gd-perfluorocarbono) com anticorpos específicos que se ligam às integrinas expressas na superfície celular do endotélio dos novos vasos<sup>39</sup>.

Estamos, assim, a assistir à evolução da utilização das técnicas imagiológicas, particularmente a RMC, que para além de ser um importante meio complementar no diagnóstico das consequências da isquemia do miocárdio, terá com certeza, num futuro próximo, um papel na prevenção dos eventos coronários agudos através da deteção das “placas vulneráveis”.

## PROGNÓSTICO

As SACSST são condições clínicas instáveis que tendem a recidivar, com complicações isquêmicas e/ou arritmicas. O seu controlo passa por um tratamento anti-isquémico e antitrombótico e/ou por revascularização coronária, de modo a prevenir futuros eventos como a morte ou um novo EAM. Estabelecendo um risco individual para cada doente, podemos prever a necessidade de uma terapêutica mais agressiva <sup>1</sup>.

Para estabelecer este risco individual existem várias classificações, sendo as mais utilizadas a classificação TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) e a GRACE (*Global Registry of Acute Coronary Event*) <sup>1, 2, 41</sup>.

A classificação TIMI para SACSST tem por base o estudo clínico TIMI 11B, consiste em sete variáveis dicotómicas e assume o valor entre zero e sete. O resultado desta classificação atribui uma percentagem de risco à mortalidade global, EAM de novo ou recorrente, ou isquemia grave recorrente que requer revascularização urgente, ao fim de 14 dias <sup>2, 3, 42-44</sup> (Quadro 3).

**Quadro 3.** Classificação de Risco TIMI para SACSST (adaptado de Antman et al. JAMA. 2000;284:835-42 <sup>42</sup>; Aragam et al. PLoS One. 2009;4:e7947 <sup>43</sup>; Anderson et al, J Am Coll Cardiol. 2007;50:e1-e157 <sup>2</sup> e <http://www.timi.org/> <sup>44</sup>)

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO TIMI PARA SACSST		RESULTADO	RISCO (%) **
1. Idade ≥ 65	1 ponto	0-1	4,7
2. ≥ 3 fatores de risco de DAC *	1 ponto	2	8,3
3. Uso de aspirina nos últimos 7 dias	1 ponto	3	13,2
4. História pessoal de DAC (estenose ≥ 50%)	1 ponto	4	19,9
5. ≥ 2 episódios de angina em repouso nas últimas 24h	1 ponto	5	26,2
6. Alterações no segmento-ST ≥ 0,5 mm	1 ponto	6-7	40,9
7. Elevação dos biomarcadores cardíacos (troponina/CKMB)	1 ponto		
* Fatores de risco como história familiar de DAC, HTA, hipercolesterolemia, diabetes e tabagismo.			
** Risco de mortalidade, EAM recorrente ou de novo ou de isquemia recorrente com necessidade de cirurgia de revascularização, aos 14 dias.			
SACSST: Síndrome Coronária Aguda Sem elevação do segmento ST; DAC: Doença Arterial Coronária; CKMB: creatine kinase-myocardial band; HTA: Hipertensão Arterial; EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio.			

A classificação GRACE estabeleceu-se a partir do registo com o mesmo nome e consiste em oito variáveis para a classificação de risco intra-hospitalar (com valores entre zero e 372) e em nove variáveis para a classificação de risco aos seis meses (com valores entre zero e 263) <sup>17, 43, 45</sup> (Quadro 4). Com a aplicação desta classificação, e de acordo com o resultado apresentado no Quadro 5, é possível atribuir uma categoria de risco – alto, moderado ou baixo a cada doente de modo a aplicar o melhor tratamento. Com um resultado superior a 140 na admissão, é recomendada uma abordagem invasiva precoce (<24horas) <sup>1, 46</sup>.



**Quadro 4.** Classificação de Risco GRACE (retirado e adaptado de Aragam et al. PLoS One. 2009;4:e7947<sup>43</sup> e <http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/><sup>45</sup>) [Com permissão do autor]

CLASSIFICAÇÃO DE RISCO GRACE	
<i>Risco intra-hospitalar</i>	<i>Risco aos seis meses</i>
1. Idade	1. Idade
2. Frequência cardíaca	2. Frequência cardíaca
3. Pressão arterial sistólica	3. Pressão arterial sistólica
4. Nível sérico de creatinina	4. Nível sérico de creatinina
5. Classe Killip	5. Insuficiência cardíaca congestiva
6. Paragem cardíaca na admissão	6. Enfarte agudo do miocárdio
7. Elevação dos biomarcadores cardíacos	7. Elevação dos biomarcadores cardíacos
8. Alterações no segmento-ST	8. Depressão do segmento-ST
	9. Sem ICP durante o internamento
ICP: Intervenção Coronária Percutânea	

**Quadro 5.** Mortalidade intra-hospitalar e aos seis meses em categorias de risco de acordo com a classificação GRACE (retirado e adaptado de Hamm et al. Eur Heart J. 2011;32:2999-3054<sup>1</sup>) [Com permissão do autor]

CATEGORIA DE RISCO	RESULTADO DA CLASSIFICAÇÃO GRACE	MORTALIDADE INTRA-HOSPITALAR (%)
Baixo	≤ 108	< 1
Moderado	109-140	1-3
Alto	>140	>3
CATEGORIA DE RISCO	RESULTADO DA CLASSIFICAÇÃO GRACE	MORTALIDADE AOS 6 MESES (%)
Baixo	≤ 88	< 3
Moderado	89-118	3-8
Alto	> 118	> 8

Comparando estas duas classificações, a GRACE mostrou ser superior na previsão da mortalidade intra-hospitalar e aos seis meses<sup>1, 17, 43, 47</sup>. No entanto, esta classificação é complexa e difícil de estimar, sendo necessária a ajuda de um processador para os cálculos. Pelo contrário, a classificação TIMI é simples e rápida de calcular, podendo ser feita à cabeceira da cama do doente<sup>1, 42, 43</sup>.

Vários autores atribuem um menor valor prognóstico à classificação TIMI, que se deve, em parte, ao facto de não incluir variáveis como a classe Killip para a insuficiência cardíaca, o valor da pressão arterial sistólica e a frequência cardíaca. Estas variáveis podiam ser incluídas nesta classificação sem comprometer a sua simplicidade e melhoravam consideravelmente o seu poder discriminativo<sup>43</sup>. De facto, cinco fatores – idade, classe Killip, pressão arterial sistólica, frequência cardíaca e depressão-ST no ECG, fornecem mais de 70% da informação do prognóstico nas SCASST<sup>48</sup>, sendo que apenas dois deles são incluídos na classificação TIMI. A classe Killip trata-se do mais forte indicador para a mortalidade a curto e longo prazo nas SCASST<sup>17, 41, 48</sup>.

Apesar da classificação GRACE ser superior na informação do prognóstico, pensa-se que esta pode ainda ser melhorada com a inclusão de novos biomarcadores como o GDF-15 (*growth differentiation factor-15*), a cistatina C e o NT-proBNP (*N-terminal pro-B-type natriuretic peptide*). Estes biomarcadores fornecem um grande incremento no valor prognóstico, com o maior contributo a pertencer ao GDF-15<sup>2, 49</sup>, embora ainda não estejam disponíveis na maioria

dos centros. O aumento do valor do GDF-15 está relacionado com a disfunção miocárdica e renal e também com a aterosclerose e disfunção endotelial, enquanto que a cistatina C é um marcador da função renal. Uma vez que a função renal é um indicador de risco para as SCA, estes biomarcadores estão associados aos resultados dos eventos coronários agudos <sup>49</sup>.

Alguns autores pensam que a classificação de risco ideal para as SCASST devia ter um equilíbrio entre a complexidade e a utilidade, incluindo variáveis clínicas, biomarcadores, ECG e métodos de imagem <sup>41, 47</sup>. Com o aparecimento de aplicações para PDA e *smartphones*, a complexidade dos cálculos deixa de ser um problema e as classificações de risco podem ser melhoradas e estar rapidamente acessíveis <sup>17, 47</sup>.

## TRATAMENTO MÉDICO CONVENCIONAL

A terapêutica do EAMSST engloba o uso de analgésicos, de oxigenioterapia, de anti-agregantes plaquetários em associação, de anticoagulantes, de fármacos anti-isquémicos e muito frequentemente a realização de cateterismo de intervenção com angioplastia e implantação de *stents*<sup>1, 2</sup>. Esta abordagem está já implementada há vários anos. No entanto, nos últimos cinco anos, as diversas sociedades científicas têm proposto modificações significativas na abordagem terapêutica das SCASST, nomeadamente quanto ao tipo de fármacos indicados, os procedimentos e o tipo de dispositivos implantados durante a intervenção coronária percutânea (ICP) e o tempo mais apropriado para a realização de uma estratégia mais invasiva.

Neste texto pretende-se expor a terapêutica habitual dos SCASST e comparar o tratamento convencional com o mais recente, com base nas *guidelines* da *European Society of Cardiology*, da *American Heart Association* e do *American College of Cardiology*.

Os **agentes anti-isquémicos** diminuem o consumo de oxigénio pelo miocárdio, por diminuição da frequência cardíaca, da pressão arterial e da contractilidade, ou aumentam o fornecimento de oxigénio por promoverem a vasodilatação<sup>1, 2</sup>. Assim, nas SCASST estão recomendados o uso de bloqueadores  $\beta$ , nitratos e antagonistas dos canais de cálcio.

A **terapêutica antitrombótica** é essencial no tratamento dos doentes com SCASST e engloba agentes antiplaquetários e anticoagulantes<sup>1-3</sup>.

A ativação plaquetária e a consequente agregação é essencial na propagação desta patologia, contribuindo para a ocorrência e recorrência dos eventos isquémicos agudos. Neste contexto, a **terapêutica antiplaquetária** deve ser aplicada o mais cedo possível após o diagnóstico<sup>1</sup>.

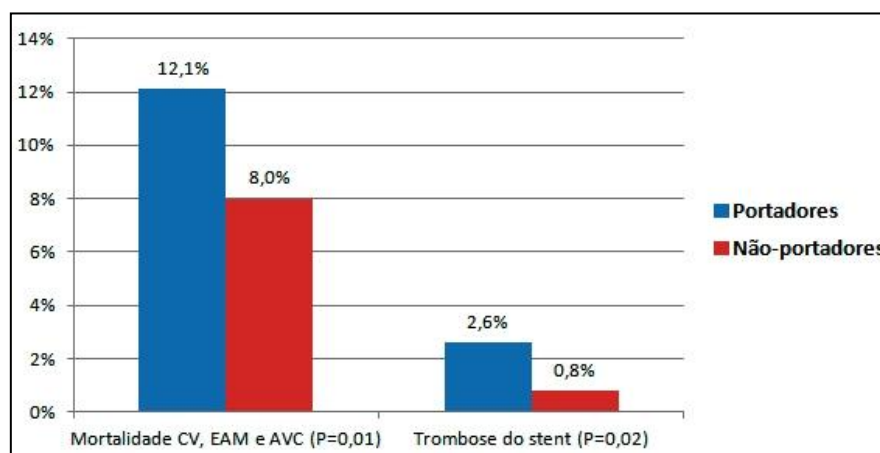
Atualmente, são usadas três classes de agentes na inibição da atividade das plaquetas: aspirina, inibidores do recetor P2Y<sub>12</sub> e os antagonistas do recetor da GPIIb/IIIa<sup>1-3, 50</sup>.

A **aspirina** diminui a agregação plaquetária, uma vez que inibe de forma irreversível a cicloxigenase 1, bloqueando a síntese de tromboxano A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>). Este fármaco deve ser administrado, o mais cedo possível, a todos os doentes que não tenham contraindicações, pois diminui a recorrência de EAM e a morte nos doentes com SCASST. De facto, verifica-se uma redução de 25% dos eventos vasculares isquémicos, 30% de EAM e 15% da mortalidade com o uso da aspirina. A dose diária de 75 a 100 mg mostrou a mesma eficácia que doses mais altas (300 a 325 mg), com menor risco de intolerância gastrointestinal, na prevenção da DCI<sup>1-3, 50</sup>.

A aspirina deve ser associada ao clopidogrel nos doentes com SCASST de modo a diminuir a incidência de eventos CV<sup>1-3</sup>. O **clopidogrel**, outro fármaco antiagregante plaquetário, diminui a ativação e a agregação das plaquetas e reduz a viscosidade sanguínea. Veio substituir a ticlodipina que apresentava efeitos adversos importantes, como por exemplo, intolerância gastrointestinal, toxicidade cutânea, depressão da medula óssea e hepatite aguda<sup>1, 2, 50</sup>. No

entanto, também o clopidogrel apresenta uma grande desvantagem, relacionada com a sua variabilidade na resposta farmacodinâmica. Trata-se de um pró-fármaco, ativado no fígado em dois passos dependentes de várias isoenzimas do citocromo P450 <sup>1, 3, 50-56</sup>. Destas, a CYP2C19 é a responsável por cerca de 45% da primeira metabolização e aproximadamente 20% da segunda. Assim, os polimorfismos desta isoenzima, principalmente a variante CYP2C19\*2 que codifica uma proteína não funcionante, contribuem com grande influência para a má resposta dos doentes com DCI ao clopidogrel. O alelo CYP2C19\*2 é o mais frequente em populações caucasianas, asiáticas e afro-americanas. Cerca de 50% dos Asiáticos, 35% dos Afro-americanos e 25% dos caucasianos são, pelo menos, portadores de uma cópia do alelo que codifica esta enzima não funcionante <sup>51, 53</sup>.

Vários estudos têm vindo a constatar a associação entre o polimorfismo CYP2C19\*2 e o aumento do risco de eventos isquémicos em doentes medicados com clopidogrel. No estudo TRITON-TIMI 38 <sup>51</sup> (*Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel – Thrombolysis In Myocardial Infarction 38*), 1459 doentes tratados com clopidogrel foram classificados em portadores de pelo menos um alelo CYP2C19\*2 (27,1% dos doentes) e em não portadores. Neste estudo verificou-se que os portadores apresentaram um risco significativamente maior de mortalidade CV, EAM e AVC do que os não portadores (12,1% vs. 8,0%) (Figura 7). Destes, 1389 doentes foram submetidos a ICP com colocação de *stent* e verificou-se que os portadores apresentaram uma taxa de trombose do *stent* (definitiva ou provável) três vezes superior aos não portadores (2,6% vs. 0,8%) (Figura 7).



**Figura 7.** Associação entre a condição de portador dos alelos hipofuncionantes CYP2C19\*2 e o risco de mortalidade CV e incidência de EAM e de AVC e trombose do stent, em doentes tratados com clopidogrel, 450 dias após a aleatorização (adaptado de Mega et al. N Engl J Med. 2009;360:354-62 <sup>51</sup>)

*Portadores: portadores de pelo menos um alelo CYP2C19\*2; Não-portadores: sem alelos CYP2C19 hipofuncionantes; CV: Cardiovascular; EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio; AVC: Acidente Vascular Cerebral; P: valor de Probabilidade.*

Também o estudo FAST-MI <sup>52</sup> (*French Registry of Acute ST-Elevation and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction*) concluiu que os doentes portadores de dois alelos que codificam a variante CYP2C19\*2 têm maior risco de sofrer um evento isquémico (mortalidade CV, EAM ou AVC), comparando com os não portadores (21,5% vs. 13,3%). O mesmo se verificou nos

doentes que realizaram ICP, com os portadores a apresentarem uma taxa de eventos CV 3,58 vezes superior aos não portadores.

Uma meta-análise recente<sup>56</sup>, que incluiu 10 estudos, mostrou, também, que os portadores dos alelos codificadores da forma não funcionante apresentaram um risco 30% superior para a ocorrência de eventos isquémicos ao dos não portadores. Também se verificou um maior risco de trombose do *stent* e maior mortalidade nos doentes portadores destes alelos.

A absorção intestinal do clopidogrel é regulada pela glicoproteína P, que é codificada pelo gene ABCB1. Assim, também os polimorfismos deste gene condicionam a resposta terapêutica ao clopidogrel. Os doentes portadores de um ou dois alelos da glicoproteína hipofuncionante (genótipo ABCB1 CT ou ABCB1 TT, respetivamente) apresentam uma diminuição da absorção intestinal deste fármaco e, conseqüentemente, uma maior taxa de mortalidade, EAM ou AVC do que os não portadores (genótipo ABCB1 CC)<sup>52-55</sup>. Os doentes com SCA portadores do genótipo ABCB1 TT apresentam maior risco de mortalidade CV, EAM ou AVC do que os portadores do genótipo ABCB1 CC (15,5% vs. 10,7%)<sup>52,53</sup>.

Vários fármacos, como os inibidores das bombas de prótons (IBP), a varfarina, os antagonistas dos canais de cálcio, entre outros, muitas vezes utilizados concomitantemente com anti-agregantes plaquetários, alteram a farmacodinâmica do clopidogrel, devido às interações farmacológicas, nomeadamente com a CYP2C19<sup>55</sup>. O debate tem sido mais frequente sobre a interação entre os IBP, incluindo o omeprazole, e o clopidogrel. Os resultados não são consistentes. Alguns estudos mostram uma pequena, mas significativa, associação entre o uso de IBP e o aumento do risco CV, no entanto outros estudos não encontram esta associação<sup>57</sup>. Assim, enquanto novos estudos não esclarecerem esta questão, a *Food and Drug Administration* (FDA) não proíbe o uso concomitante dos IBP e do clopidogrel nas condições clínicas apropriadas, embora alerte para o risco potencial das interações medicamentosas<sup>58</sup>.

Para tentar ultrapassar estas desvantagens do clopidogrel estão em desenvolvimento novos inibidores do recetor P2Y<sub>12</sub>, como o prasugrel, já aprovado pela FDA no tratamento do EAMSST<sup>58</sup>.

Os **antagonistas do recetor da GPIIb/IIIa** inibem a ligação plaquetária mediada pelo fibrinogénio, prevenindo a agregação das plaquetas. Existem três fármacos de administração parentérica – **abciximab**, **eptifibatide** e **tirofiban**<sup>1-3, 50</sup>. O seu uso deve ser considerado quando existe isquemia ativa em doentes de alto risco, com aumento precoce das troponinas cardíacas, com diabetes *mellitus* ou com indicação para revascularização, ou quando a dupla terapia antiplaquetária (DTAP) – aspirina e clopidogrel – não pode ser aplicada. Podem também ser considerados como segundo agente antiplaquetário na DTAP<sup>1-3</sup>.

A **terapêutica anticoagulante** inibe a formação e a atividade da trombina, reduzindo os eventos trombóticos. A sua associação a outros agentes permite um tratamento mais efetivo das SCASST<sup>1, 2</sup>. Está dividida em duas classes: inibidores indiretos da coagulação – heparinas e fondaparinux; e inibidores diretos da coagulação – bivalirudina, melagatran e outros

fármacos mais recentes que se encontram em investigação, posteriormente abordados nesta revisão.

As **heparinas de baixo peso molecular** (HBPM), como por exemplo a enoxaparina, a dalteparina e a nadroparina, apresentam atividade anti-fator X ativado (FXa) e anti-fator II ativado, inibindo, assim, a ação e formação da trombina. Apresentam várias vantagens sobre a heparina não fracionada (HNF), nomeadamente, maior biodisponibilidade por administração subcutânea, menos interações com as proteínas plasmáticas e melhor previsibilidade na relação dose-efeito <sup>1-3</sup>.

As HBPM usadas nas SCASST requerem uma dose ajustada ao peso doente e são aplicadas por via subcutânea duas vezes por dia. A preferência pelo agente anticoagulante deve seguir uma ordem específica, com o fondaparinux como primeira escolha, seguido das HBPM e por fim a HNF <sup>1, 2</sup>.

A DTAP e a anticoagulação apresentam-se como o tratamento de primeira linha em doentes com SCASST. A anticoagulação está limitada à fase aguda, enquanto que a DTAP deve ser mantida durante 12 meses <sup>1, 2</sup>.

Nos últimos anos, dadas as limitações farmacogenéticas, farmacodinâmicas e a potencial complexidade e controvérsia das interações descritas para o clopidogrel, e ainda dada a pouca seletividade e margem de segurança estreita para vários anticoagulantes usados no tratamento das SCA, têm sido sintetizados e estudados clinicamente outros fármacos com ação antiagregante plaquetária e novos anticoagulantes.

### **Antiagregantes plaquetários**

#### ***Inibidores do recetor do ADP - P2Y<sub>12</sub> (prasugrel, ticagrelor, cangrelor, elinogrel)***

O **prasugrel**, o **ticagrelor**, o **cangrelor** e o **elinogrel** são fármacos mais recentes que conseguem uma inibição da atividade plaquetária mais rápida e mais consistente que o clopidogrel. Este facto deve-se à sua menor variabilidade interindividual e às suas principais características farmacológicas<sup>1, 3, 50</sup>, apresentadas no Quadro 6.

O **prasugrel** é um inibidor irreversível deste recetor, ativo por via oral e requer dois passos metabólicos para a sua ativação. O primeiro está dependente das esterases plasmáticas, enquanto que apenas o segundo é metabolizado pelas enzimas do citocromo P450. Assim tem uma menor variabilidade interindividual, pois não é afetado pelas variantes hipofuncionantes dos genes CYP2C19 e ABCB1, e atinge um pico de concentração mais rapidamente que o clopidogrel<sup>1, 50, 59-65</sup>. No estudo TRITON-TIMI 38<sup>65</sup> foi comparado ao clopidogrel, revelando uma maior diminuição na mortalidade CV, na incidência de EAM e de AVC e também na necessidade de revascularização urgente e na ocorrência de trombose do *stent*, em doentes programados para ICP. Contudo, houve um aumento significativo de eventos hemorrágicos major de acordo com a classificação TIMI,<sup>1, 50, 58-64, 66</sup> motivo pelo qual não é recomendado o seu uso em doentes com história de acidente isquémico transitório, de AVC ou em doentes com hemorragia ativa. Também parece não haver benefício clínico no seu uso em doentes com idade ≥ 75 anos e com baixo peso (< 60Kg)<sup>1, 58</sup>. Tendo isto em conta, a FDA recomendou reduzir a dose de manutenção de prasugrel para 5mg nestes pacientes, o que reduziria a exposição ao metabolito ativo para níveis consistentes com aqueles de indivíduos com <75 anos ou 60 ou mais Kg. Esta dose será testada no estudo TRILOGY ACS (*the Targeted platelet Inhibition to clarify the Optimal strategy to medically manage Acute Coronary Syndromes*) que está em desenvolvimento<sup>67</sup>.

O **ticagrelor** foi o primeiro inibidor reversível e não competitivo do recetor P2Y<sub>12</sub> a ser desenvolvido. Não requer ativação para a sua ação, atingindo concentrações plasmáticas inibitórias mais rapidamente que o clopidogrel. No recente estudo de fase III PLATO<sup>68</sup> (*Study of Platelet Inhibition and Patient Outcomes*), o ticagrelor, comparativamente ao clopidogrel, diminui a mortalidade CV, a incidência de EAM e de AVC; o ticagrelor diminuiu também a

mortalidade global e a incidência de trombose do *stent*. A desvantagem, de acordo com a classificação TIMI, passa pela maior incidência de hemorragia major não relacionada com a cirurgia de revascularização coronária (CABG), incluindo a hemorragia intracraniana fatal<sup>50, 59-64, 66, 69</sup>. Também a dispneia e as pausas ventriculares  $\geq$  a três segundos foram outros efeitos adversos encontrados<sup>50, 60, 62-64, 66, 68, 69</sup>. A dispneia associada ao ticagrelor surge, frequentemente (até 15%), na primeira semana de tratamento e apenas raramente é suficientemente grave para interromper o tratamento. Além disso, não parece causar a deterioração da função cardíaca ou pulmonar. As pausas ventriculares são, normalmente, pausas sinoauriculares noturnas assintomáticas, no entanto, em doentes com patologia sinoauricular ou bloqueio aurículo-ventricular de segundo ou terceiro grau, deve haver precaução na administração deste fármaco (a não ser que o doente já tenha implantado um pacemaker permanente)<sup>1</sup>.

O ticagrelor é recomendado para todos os doentes com risco moderado a elevado de eventos isquémicos. O prasugrel deve ser usado especialmente em diabéticos com anatomia coronária conhecida e com indicação para ICP. O clopidogrel está recomendado para doentes em que o uso de ticagrelor e prasugrel está contraindicado<sup>1</sup>.

O **cangrelor** é um inibidor do recetor P2Y<sub>12</sub> de administração intravenosa (IV). Tem, assim, um rápido início e fim de ação com inibição da atividade plaquetária quase total ao fim de poucos segundos. No entanto, em estudos de fase III não mostrou eficácia superior ao clopidogrel<sup>50, 59-64, 66, 69-71</sup>. Mesmo assim, devido às suas características, o cangrelor pode ser útil durante o período peri-ICP<sup>50, 59, 60, 62, 71</sup>. A grande desvantagem deve-se ao facto da prevenção a longo prazo ser por via oral e esta transição ser difícil, pois o cangrelor inibe a ligação do clopidogrel ao recetor, o que torna inconstante a inibição da atividade plaquetária<sup>62</sup>.

O **elinogrel** é o mais recente inibidor direto do recetor P2Y<sub>12</sub>. É um fármaco promissor devido às suas características farmacológicas. Uma grande vantagem relaciona-se com o facto da administração poder ser oral ou parentérica. Assim, quando administrado por via IV obtém-se uma inibição imediata da atividade plaquetária na fase aguda e uma transição de modo suave para a terapêutica oral a longo prazo<sup>50, 59-64, 66, 69, 72-74</sup>. No estudo ERASE-MI<sup>73</sup> (*Early Rapid Reversal of Platelet Thrombosis with Intravenous Elinogrel before PCI to Optimize Reperfusion in Acute Myocardial Infarction*), o elinogrel IV em bólus com doses até 60 mg provou ser bem tolerado, seguro e praticável clinicamente no tratamento de doentes no período peri-ICP<sup>60, 62-64, 66, 69</sup>. Também noutro estudo recente – INNOVATE-PCI<sup>66</sup> (*INtraveNous and Oral administration of elinogrel to eVALuate Tolerability and Efficacy in nonurgent PCI patients*), o elinogrel foi comparado ao clopidogrel, mostrando-se seguro, não causando um aumento significativo da incidência de hemorragia major ou minor de acordo com a classificação TIMI. Clinicamente provou ser eficaz na prevenção de eventos CV agudos e crónicos<sup>50, 60, 69, 72</sup>.



**Quadro 6.** Principais características farmacológicas dos inibidores do recetor do ADP – P2Y<sub>12</sub> (adaptado de O’Conner et al. *Purinergic Signal*. 2011;7:325-32<sup>61</sup> e Tan et al. *Cardiovasc Ther*. 2011<sup>63</sup>)

	CLOPIDOGEL	PRASUGREL	TICAGRELOR	CANGRELOR	ELINOGRREL
<b>Inibição do recetor P2Y<sub>12</sub></b>	Irreversível	Irreversível	Reversível	Reversível	Reversível
<b>Ativação pelo CYP450</b>	Sim (CYP2C19 e CYP3A4)	Sim (CYP3A4 e CYP2B6)	Não (fármaco ativo)	Não (fármaco ativo)	Não (fármaco ativo)
<b>Dose inicial de carga</b>	300-600 mg	60 mg	180 mg	30 µg/Kg em bólus	10-60 mg em bólus
<b>Dose manutenção</b>	75 mg/dia	10 mg/dia	90 mg/ 2xdia	4 µg/Kg/min, até 2-4 h	100-150 mg/ 2xdia <sup>72</sup>
<b>Administração</b>	Oral	Oral	Oral	Intravenosa	Oral e intravenosa
<b>T max IAP</b>	6-12 horas	2 horas	2 horas	Poucos segundos	4-6 horas (poucos segundos – IV em bólus <sup>66</sup> )
<b>T ½</b>	7-8 horas	7-8 horas	7-12 horas	3-6 minutos	11-12 horas
<b>Duração do efeito</b>	8-10 dias	5-10 dias	3-5 dias	60-90 minutos	8 horas
<b>Retirada antes de cirurgia</b>	5 dias <sup>1</sup>	7 dias <sup>1</sup>	1-3 dias <sup>1</sup>		

*T max IAP: Tempo para o máximo de inibição da atividade plaquetária; T ½: Tempo de semivida; CYP450: Citocromo p450; IV: Intravenoso.*

## Anticoagulantes

As HBPM foram durante vários anos (e ainda são) um grupo de fármacos crucial na abordagem do EAMSST. No entanto, outros inibidores seletivos diretos ou indiretos do FXa ou da trombina têm adquirido experiência clínica em estudos de fase III e IV, demonstrando eficácia e segurança, tornando alguns deles certezas terapêuticas (fondaparinux e bivalirudina) e outros promissores agentes para uso futuro. Estes factos devem-se, em grande parte às suas características farmacológicas, apresentadas no Quadro 7.

### **Inibidores indiretos da coagulação**

#### **Inibidores do FXa**

##### ***Via parentérica (fondaparinux, otamixabano)***

O **fondaparinux** é um pentassacarídeo sintético, estruturalmente análogo à porção da heparina que se liga à antitrombina III. Este facto permite uma ligação seletiva e reversível à antitrombina, potenciando em cerca de 300 vezes a inibição do FXa e prevenindo a formação da trombina. É administrado por via subcutânea com uma biodisponibilidade de 100% e uma semivida de 17 horas, o que permite uma toma única diária, sem necessidade de monitorização laboratorial<sup>1, 3, 75-80</sup>. Apresenta uma eliminação essencialmente renal e, por isso, está contraindicado em doentes com um clearance de creatinina ≤ 20 ml/min<sup>1, 80</sup>.

É usado há vários anos na profilaxia e tratamento de outras doenças tromboembólicas e, só mais recentemente foi aprovado para o tratamento de doentes com SCA<sup>1, 77-80</sup>.

No estudo de fase II PENTUA<sup>76</sup> (*Pentasaccharide in Unstable Angina*), a dose de 2,5 mg/dia de fondaparinux mostrou uma eficácia semelhante às doses mais altas (até 12 mg/dia) e à

enoxaparina, na diminuição da mortalidade e da incidência de EAM e isquemia recorrente, em doentes com SCA sem necessidade de CABG. Assim, a dose de 2,5 mg/dia foi selecionada para ser avaliada em futuros estudos de fase III <sup>1</sup>.

O estudo OASIS-5 <sup>77</sup> (*Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes – 5*), mostrou, a curto prazo (nove dias), uma eficácia semelhante para o fondaparinux e para a enoxaparina, na redução da mortalidade e da incidência de EAM e isquemia recorrente. Nesta avaliação, o fondaparinux mostrou ainda uma redução substancial da taxa de hemorragia, incluindo hemorragia fatal, que se manteve ao longo do estudo. Esta redução de hemorragia associada ao fondaparinux foi acompanhada pela redução da mortalidade e morbilidade a longo prazo (30 dias e seis meses), comparativamente com a enoxaparina <sup>1, 3, 75, 78-80</sup>. Os resultados do estudo OASIS-6 <sup>78</sup> (*Organization for the Assessment of Strategies for Ischemic Syndromes – 6*), foram de encontro aos do estudo prévio. O fondaparinux mostrou-se mais eficaz que a HNF na diminuição da mortalidade e da incidência de EAM e provou também estar associado a uma redução da taxa de hemorragia. Neste estudo o fondaparinux apareceu associado ao aumento da trombose do cateter guia durante a ICP, mas este facto foi facilmente evitado com a administração de HNF antes do procedimento <sup>79, 80</sup>.

Os resultados destes estudos parecem confirmar a segurança e a eficácia do fondaparinux no tratamento antitrombótico das SCA. <sup>78, 80</sup> Assim, este fármaco, na dose de 2,5 mg/dia por via subcutânea, é recomendado como principal agente anticoagulante pelas mais recentes *guidelines* da *European Society of Cardiology*, da *American Heart Association* e do *American College of Cardiology* <sup>1, 2</sup>.

O **otamixabano** é um inibidor direto e seletivo do FXa. Tem administração parentérica e uma semivida de 30 minutos, conseguindo um rápido início e fim de ação, adequado para o uso clínico em fases agudas da doença <sup>75, 80-87</sup>.

Com um perfil farmacológico atrativo, este fármaco foi, inicialmente testado no domínio da intervenção coronária não urgente – SEPIA-PCI <sup>84</sup> (*Study to Evaluate the Pharmacodynamics, the Safety and Tolerability, and the Pharmacokinetics of Several Intravenous Regimens of the Factor Xa Inhibitor Otamixaban, in Comparison to Intravenous Unfractionated Heparin in Subjects Undergoing Non-Urgent Percutaneous Coronary Intervention*). Comparado com a HNF, mostrou um perfil favorável na redução de eventos isquémicos, sem aumento de complicações hemorrágicas <sup>80, 82, 83, 85, 86</sup>. Com base nestes resultados, foi criado um estudo de fase II no domínio das SCA – SEPIA-ACS1 TIMI 42 <sup>85</sup> (*Study Program to Evaluate the Prevention of Ischemia with direct Anti-Xa inhibition in Acute Coronary Syndromes 1 – Thrombolysis in Myocardial Infarction 42*). Os resultados deste estudo mostraram uma relação dose-efeito relativamente ao risco/benefício, sendo que as doses mais baixas evidenciaram-se pouco eficazes e as mais altas pouco seguras. Assim, o otamixabano, numa dose intermédia (0,10-0,14 mg/Kg/h), pode reduzir os eventos isquémicos com segurança, por diminuição dos fenómenos hemorrágicos, comparativamente com a HNF associada ao eptifibatide em doentes com SCASST <sup>75, 80-83, 86, 87</sup>. Estas doses devem agora ser avaliadas em estudos de fase III.

### **Via oral (rivaroxabano, apixabano)**

O **rivaroxabano** é um potente inibidor direto e reversível do FXa. É ativo por via oral, com uma biodisponibilidade de cerca de 80%. Com a inativação deste fator, ocorre a inibição da formação da trombina<sup>75, 80, 83, 86-96</sup>. Este fármaco foi aprovado para uso clínico na prevenção do tromboembolismo venoso após artroplastia da anca e joelho, com base nos estudos RECORD (*Regulation of Coagulation in Major Orthopedic Surgery Reducing the Risk of Deep Vein Thrombosis and Pulmonary Embolism*)<sup>80, 87, 88, 91-96</sup>.

Este fármaco foi também estudado em doentes com SCA. No estudo de fase II ATLAS ACS-TIMI 46<sup>89</sup> (*Anti-Xa Therapy to Lower cardiovascular events in addition to Aspirin with or without thienopyridine therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis In Myocardial Infarction 46*), verificou-se um aumento da hemorragia com relação dose-efeito, associado ao rivaroxabano, e uma tendência para a diminuição dos eventos isquêmicos<sup>75, 80, 83, 86, 90, 92, 94</sup>. Assim, passou-se para o estudo de fase III ATLAS ACS 2-TIMI 51<sup>90</sup> (*Anti-Xa Therapy to Lower Cardiovascular Events in Addition to Standard Therapy in Subjects with Acute Coronary Syndrome – Thrombolysis in Myocardial Infarction 51*), que provou que o tratamento com o rivaroxabano em doentes com SCA recente reduz o risco de mortalidade CV e a incidência de EAM e AVC. No entanto está associado a um aumento das taxas de hemorragia. Este efeito adverso pode ser minimizado com o uso de baixas doses (2,5 mg 2x/dia), conseguindo, ainda assim, benefício CV.

O **apixabano** trata-se de outro inibidor direto do FXa ativo por via oral, apresentando uma biodisponibilidade oral de aproximadamente 65%. Tal como o rivaroxabano, tem a capacidade de inibir a atividade do FXa livre e associado ao coágulo<sup>75, 80, 83, 86-88, 93-100</sup>.

Este novo fármaco foi recentemente estudado em doentes com SCA – APPRAISE 1<sup>98</sup> e APPRAISE 2<sup>99</sup> (*The Apixaban for Prevention of Acute Ischemic Events 1 e 2*). O primeiro é um estudo de fase II que mostrou que baixas doses de apixabano estão associadas a uma menor taxa de eventos CV. No entanto, verificou-se também o aumento do risco hemorrágico dependente da dose, sendo que as doses mais elevadas foram abandonadas precocemente devido ao excesso de hemorragia<sup>75, 80, 83, 86, 87, 93, 97-100</sup>. Estes resultados criaram espaço para o segundo estudo, de fase III, com 5 mg de apixabano 2x/dia associado à DTAP. O tratamento com este fármaco mostrou-se associado ao aumento significativo do risco hemorrágico, sem benefícios nos eventos isquêmicos recorrentes<sup>90, 99</sup>.

## **Inibidores diretos da coagulação**

### **Inibidores diretos da trombina**

#### **Via parentérica (bivalirudina)**

A **bivalirudina** liga-se diretamente à trombina, inibindo a conversão de fibrinogénio em fibrina. É administrada por via IV e atua na trombina presente no coágulo e na trombina livre.

Apresenta um efeito anticoagulante mais previsível que a HNF, uma vez que não se liga às proteínas plasmáticas e tem uma semivida de 25 minutos<sup>1, 79, 83, 86, 101-105</sup>.

Atualmente é recomendado o seu uso em associação com os inibidores do recetor da GPIIb/IIIa, como alternativa à HNF também associada a estes inibidores, em doentes com indicação para tratamento invasivo de urgência, particularmente com elevado risco de hemorragia<sup>1, 2, 101, 102</sup>.

No estudo REPLACE-2<sup>101</sup> (*Randomized Evaluation of PCI Linking Angiomax to Reduced Clinical Events – 2*), o tratamento com a bivalirudina (em associação com os inibidores do recetor da GPIIb/IIIa em 7% dos doentes) em doentes programados para ICP comparativamente com o uso de HNF associada a inibidores do recetor da GPIIb/IIIa, resultou numa prevenção de eventos isquémicos semelhante, mas com uma redução significativa dos eventos hemorrágicos maior<sup>1, 83, 101, 103, 105</sup>. Neste estudo, os resultados a longo prazo mostraram que não existem diferenças significativas na taxa de mortalidade e na incidência de EAM ou revascularização recorrente comparando as duas abordagens terapêuticas, aos seis meses, e com uma tendência para melhor sobrevida nos doentes tratados com bivalirudina, após um ano<sup>1, 103, 104</sup>.

Também os resultados do estudo ACUTY<sup>102</sup> (*Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage Strategy*) são semelhantes aos anteriores. Nos doentes com risco moderado a alto de SCA, com indicação para ICP, a bivalirudina (em associação com os inibidores do recetor GPIIb/IIIa em 10% dos doentes) comparativamente com a HNF ou enoxaparina associadas a inibidores do recetor GPIIb/IIIa, mostrou uma eficácia semelhante na redução das taxas de isquemia e uma diminuição significativa das complicações hemorrágicas, aos 30 dias<sup>1, 2, 83, 86, 103</sup>, e uma taxa de mortalidade e incidência de eventos isquémicos semelhante, após um ano<sup>83, 86, 103</sup>.

### **Via oral (ximelagatrano, dabigatrano)**

O **ximelagatrano**, um pró-fármaco do melagatrano, foi o primeiro inibidor direto da trombina ativo por via oral a ser desenvolvido. Era eficaz na profilaxia e tratamento da trombose venosa profunda, na prevenção de AVC embólico na fibrilhação auricular e na profilaxia secundária após EAM. No entanto, devido à sua hepatotoxicidade grave não foi aprovado pela FDA em 2004 e em 2006 foi removido do mercado<sup>87, 94, 95, 105</sup>.

O **dabigatrano** é um inibidor direto e reversível da trombina, que não requer monitorização regular. É administrado sob a forma de dabigatrano etexilato, um pró-fármaco ativo por via oral, sendo rápida e completamente convertido a dabigatrano<sup>83, 86-88, 93-96, 105-108</sup>.

Está aprovado desde 2008, na Europa e no Canadá, para a trombopprofilaxia após artroplastia da anca e do joelho<sup>88, 93, 105, 106</sup>. Nos EUA, foi aprovado em 2010 para prevenção de AVC em doentes com fibrilhação auricular<sup>105, 107</sup>.

No contexto das SCA, este fármaco foi avaliado no estudo de fase II REDEEM<sup>108</sup> (*RandomizEd Dabigatran Etxilate Dose Finding Study in Patients With Acute Coronary Syndromes Post Index Event With Additional Risk Factors for Cardiovascular Complications Also Receiving Aspirin and Clopidogrel*), com os resultados apresentados recentemente. No perfil de segurança, o dabigatrano mostrou uma relação dose-efeito para hemorragias major e clinicamente relevantes e não mostrou diferenças significativas no perfil de eficácia CV, comparativamente ao placebo<sup>83, 86, 105</sup>.

**Quadro 7.** Principais características farmacológicas dos novos anticoagulantes (adaptado de Hochtl et al. Heart. 2010;97:244-52<sup>83</sup>; Bauer. J Thromb Haemost. 2011;9:12-9<sup>94</sup> e Rupprecht et al. Drugs. 2010;70:2153-70<sup>80</sup>)

	FONDAPARINUX	OTAMIXABANO	RIVAROXBANO	APIXABANO	BIVALIRUDINA	DABIGATRANO
<b>Alvo</b>	Fator Xa	Fator Xa	Fator Xa	Fator Xa	Trombina	Trombina
<b>Pró-fármaco</b>	Não	Não	Não	Não	Não	Sim (dabigatrano etexilato)
<b>Ação</b>	Indireta (via antitrombina)	Direta	Direta	Direta	Direta	Direta
<b>Administração</b>	Subcutânea	Intravenosa	Oral	Oral	Intravenosa	Oral
<b>Biodisponibilidade</b>	100 %		80 %	≈66 %		6,5 %
<b>Tmax</b>	2 h		2,5-4h	3 h		1-2 h
<b>T ½</b>	17-21 h	30 min	7-11 h	8-15 h	25 min	9-13 h
<b>Dose</b>	2,5 mg/dia	0,10-0,14 mg/Kg/h	2,5-5 mg 2x/dia	5 mg 2x/dia	*SCASST: 0,25 mg/Kg em bólus + infusão de 0,25 mg/Kg/h	50-150 mg 2x/dia
<b>Excreção</b>	Renal	Renal (25%); Hepática (75%)	Renal (66%); Hepática (33%)	Renal (25%); Hepática (75%)	Renal	Renal (80%); Hepática (20%)

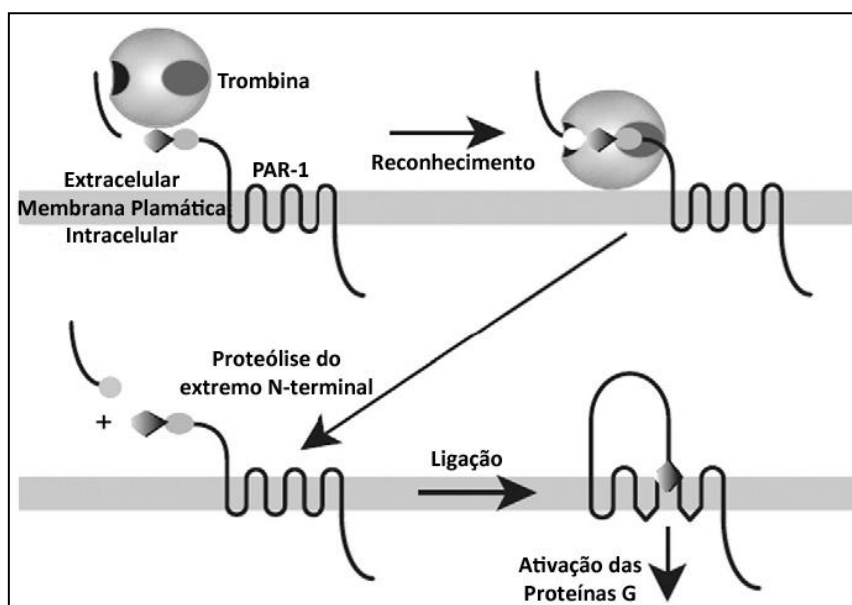
\* ICP/EAMCST: 0,75 mg/Kg em bólus + infusão de 1,75 mg/Kg/h.  
T max: Tempo para atingir a concentração plasmática máxima; T ½: Tempo de semivida; SCASST: Síndromes Coronárias Agudas Sem elevação do segmento ST; ICP: Intervenção Coronária Percutânea; EAMCST: Enfarte Agudo do Miocárdio Com elevação do segmento ST.

### **Antagonistas do recetor PAR-1 (varopaxar, atopaxar)**

Os recetores ativados por proteases (PAR) pertencem à superfamília dos recetores acoplados às proteínas G. Até ao momento, foram identificados quatro recetores (PAR-1, -2, -3 e -4) expressos em células vasculares, plaquetas e outras. Destes, os PAR-1, -3 e -4 são ativados pela trombina e apenas os PAR-1 e -4 estão presentes nas plaquetas humanas. O PAR-1 trata-se do principal recetor expresso nas plaquetas, com ativação plaquetária através de baixas concentrações de trombina (50pM para atingir 50% do efeito máximo), em contraste com o PAR-4 que necessita de concentrações maiores (5000pM para atingir 50% do efeito máximo) para a sua ativação<sup>109-111</sup>.

Estes recetores são caracterizados por um mecanismo único de ativação. O PAR-1 é ativado através da ligação da trombina, que é responsável pela proteólise do extremo N-terminal extracelular, na posição entre a arginina 41 e a serina 42, com exposição do ligando endógeno S<sup>42</sup>FLLRN (serina-fenilalanina-leucina-leucina-arginina-asparagina), que interage com o domínio do recetor e desencadeia as cascatas de sinalização (Figura 8). Estas iniciam-se com a ativação das proteínas Gα12/13, Gαq e Gαi/z que estabelecem a ligação entre os efeitos plaquetários da trombina às várias respostas intracelulares. Estas incluem a produção de TXA<sub>2</sub>, a libertação de ADP, de adrenalina e de serotonina, a ativação/mobilização de selectina-P e do ligando

CD40 e a agregação plaquetária. Ocorre também estimulação da atividade pró-coagulante das plaquetas, levando à formação de trombina e à produção de fibrina através do fibrinogénio<sup>109-111</sup>.



**Figura 8.** Modelo para a proteólise e ativação do PAR-1 pela trombina (retirado e adaptado de De Candia. *Thromb Res.* 2011;129:250-6<sup>111</sup>) [Com permissão do autor]

Devido ao importante papel da ativação plaquetária mediada pela trombina no processo aterotrombótico, o antagonismo do PAR-1 tornou-se bastante atrativo no tratamento das SCA<sup>109-111</sup>. Deste modo, desenvolveram-se novos fármacos com características farmacológicas que podem facilitar a sua introdução na clínica (Quadro 8).

O **varopaxar** é um análogo da himbacina. Trata-se de um inibidor reversível com grande afinidade para o recetor plaquetário PAR-1. Atua por via oral como antagonista competitivo da trombina na ativação plaquetária, sem interferir com o fibrinogénio, inibindo a subsequente formação do trombo<sup>109, 110, 112-118</sup>.

Em estudos de fase I, o varopaxar caracterizou-se por uma rápida absorção e lenta eliminação, com uma dissociação tardia do recetor. Mostrou ser seguro e bem tolerado, com inibição consistente do recetor PAR-1<sup>109, 110, 113-115, 117, 118</sup>.

Também em estudos de fase II (TRA-PCI<sup>118</sup> (*Thrombin Receptor Antagonist – Percutaneous Coronary Intervention*), Goto et al.<sup>117</sup>), este fármaco demonstrou um bom perfil de segurança em relação aos eventos hemorrágicos, de acordo com a classificação TIMI. O varopaxar associou-se, também, a uma menor taxa de incidência de eventos CV isquémicos<sup>109, 110, 112, 114, 115</sup>. A dose de carga de 40mg com manutenção de 2,5mg/dia mostrou ser a mais eficaz na inibição da agregação plaquetária<sup>109, 110, 115, 118</sup>.

O **atopaxar**, tal como o varopaxar, é um potente antagonista de recetor PAR-1, ativo por via oral. No entanto, apresenta um início de ação mais tardio e tem uma menor semivida, o que pode ser útil quando é necessária uma rápida suspensão do seu efeito (cirurgia urgente, hemorragia ativa) <sup>109, 110, 113-116, 119, 120</sup>.

Em estudos pré-clínicos, o atopaxar demonstrou um bom efeito antiplaquetário, sem impacto na incidência de hemorragia <sup>109, 110, 113-116, 119, 120</sup>.

Os estudos de fase II (J-LANCELOT <sup>120</sup> (*Japanese – Lesson from Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin*), LANCELOT <sup>116</sup> (*Lessons From Antagonizing the Cellular Effects of Thrombin*)), que incluíram doentes com SCASST, foram de encontro aos resultados prévios. Este fármaco mostrou um perfil seguro relativamente à incidência de fenómenos hemorrágicos segundo os critérios TIMI, embora se verificasse um aumento de eventos hemorrágicos com doses mais elevadas. A incidência de eventos isquémicos teve tendência a ser menor nos doentes tratados com atopaxar, mas esta diferença não foi estatisticamente significativa. De registar que foram encontradas alterações da função hepática e prolongamento QT, associados ao atopaxar <sup>110, 114, 119</sup>.

**Quadro 8.** Principais características farmacológicas dos inibidores do recetor PAR-1 (retirado e adaptado de Tello-Montoliu et al. Br J Clin Pharmacol. 2011;72:658-71 <sup>110</sup>) [Com permissão do autor]

	VAROPAXAR	ATOPAXAR
<b>Administração</b>	Oral	Oral
<b>Mecanismo de ação</b>	Competitivo e reversível	Competitivo e reversível
<b>Início de ação</b>	<2 h	<3,5 h
<b>T <math>\frac{1}{2}</math></b>	311 h	23h
<b>Metabolismo principal</b>	CYP3A4	CYP3A4
T $\frac{1}{2}$ : Tempo de semivida		

## ANGIOPLASTIA COM STENTS

As SCASST são a manifestação mais frequente das SCA e, apesar da implementação do melhor tratamento médico, a taxa de mortalidade e morbidade permanece alta. Assim, estes doentes necessitam de outros métodos de tratamento, representando um grande número das ICP realizadas <sup>121</sup>.

A ICP refere-se a um grupo de técnicas percutâneas para revascularização coronária, incluindo a angioplastia por balão, o uso de *stents* e tecnologias ateroablativas <sup>2</sup>. A ICP foi primeiramente introduzida, em 1977, por Andreas Gruentzig e na década de 1980 tornou-se uma alternativa viável à CABG. O objetivo desta técnica é a obtenção de um fluxo normal dos vasos coronários, com rápida e completa reperfusão do miocárdio, permitindo o alívio da sintomatologia, e melhorar o prognóstico a curto e longo prazo, mas não oferecem proteção contra nova estenose proximal ou distal ao *stent* <sup>121, 122</sup>.

O risco/benefício da ICP deve ser ponderado em cada doente. Por este motivo, uma estratégia invasiva precoce (<24h) é recomendada apenas nos doentes com alto risco, nomeadamente doentes com um resultado na classificação de risco GRACE > 140. Nestes doentes, a estratégia invasiva precoce já provou reduzir a taxa de mortalidade CV e a incidência de EAM a curto e longo prazo <sup>121, 122</sup>.

Em 1994, foram introduzidos na clínica os primeiros *stents* metálicos, com o objetivo de diminuir a oclusão abrupta e as complicações associadas ao procedimento da angioplastia. Um *stent* é um dispositivo médico em forma de tubo, com uma estrutura em rede metálica que é carregado colapsado num cateter e é guiado até ao vaso estenosado onde é expandido. Após a expansão atua como um suporte mecânico que impede o colapso do vaso <sup>123</sup>. Apesar dos resultados clínicos iniciais terem sido favoráveis, posteriormente verificou-se que ocorria a re-estenose dos *stents* em cerca de 20-30% dos doentes. Devido a estas limitações, foram desenvolvidos os *stents* farmacológicos – sirolimus (*Cypher*) e paclitaxel (*Taxus*) da primeira geração e, mais tarde, zotarolimus (*Endeavor*) e everolimus (*Xience V*) da segunda geração <sup>123</sup>. Estes quatro tipos de *stents* estão aprovados pela FDA e são atualmente usados nos EUA <sup>122</sup>. Em Portugal os *stents* farmacológicos com sirolimus ou everolimus são, também, muito utilizados.

Estes novos tipos de *stents* conseguiram melhorar os resultados da ICP, pois estão associados a um menor risco de re-estenose e apresentam taxas de mortalidade e incidência de EAM semelhantes aos *stents* metálicos <sup>2, 121, 122, 124</sup>. No entanto, o risco de trombose do *stent* existe e é máximo nos primeiros 30 dias após a sua implantação. Por isso, há necessidade de DTAP, durante 12 meses no caso dos *stents* farmacológicos e pelo menos 30 dias nos metálicos <sup>121, 122</sup>.

Mauri et al. <sup>125</sup> comparam o resultado entre a implantação destes dois tipos de *stents* em 2570 doentes. De acordo com os resultados clínicos após dois anos, disponíveis no Quadro 9, os *stents* farmacológicos apresentaram uma menor taxa de mortalidade e de incidência de EAM recorrente e de re-estenose com necessidade de revascularização. Estes resultados verificaram-se em ambos os grupos de doentes, com apresentação inicial de EAMCST e de EAMSST.



**Quadro 9.** Comparação dos resultados obtidos com o uso de *stents* metálicos e farmacoativos, ao fim de dois anos (adaptado de Mauri et al. N Engl J Med. 2008;359:1330-42 <sup>125</sup>)

APRESENTAÇÃO INICIAL	RESULTADOS APÓS 2 ANOS	STENTS FARMACOATIVOS Nº/Nº TOTAL (%)	STENTS METÁLICOS Nº/Nº TOTAL (%)	DIFERENÇA DE RISCO ABSOLUTO (FARMACOATIVOS VS METÁLICOS) % (95% IC)	VALOR DE P
EAMCST	Mortalidade	110/1298 (8,5)	150/1298 (11,6)	-3,1 (-5,4 a -0,8)	0,008
	EAM recorrente	91/1298 (7,0)	104/1298 (8,0)	-1,0 (-3,0 a 1,0)	0,34
	Revascularização por re-estenose	132/1298 (10,2)	181/1298 (13,9)	-3,8 (-6,2 a -1,3)	0,003
EAMSST	Mortalidade	157/1228 (12,8)	192/1228 (15,6)	-2,9 (-5,5 a -0,2)	0,04
	EAM recorrente	126/1228 (10,3)	163/1228 (13,3)	-3,0 (-5,6 a -0,5)	0,02
	Revascularização por re-estenose	120/1228 (9,8)	187/1228 (15,2)	-5,5 (-8,0 a -2,9)	<0,001
EAM: Enfarte Agudo do Miocárdio; EAMCST: Enfarte Agudo do Miocárdio Com elevação do segmento ST; EAMSST: Enfarte Agudo do Miocárdio Sem elevação do segmento ST; P: valor de Probabilidade.					

Os resultados de uma meta-análise <sup>124</sup> de 45 estudos randomizados, que comparam o uso destes dispositivos, foram semelhantes aos anteriores, com redução significativa da necessidade de revascularização por re-estenose associada aos *stents* farmacoativos, com taxas mortalidade e de incidência de EAM semelhantes.

Assim, os *stents* farmacoativos devem ser usados como alternativa aos metálicos em doentes com risco aumentado de re-estenose, em diabéticos, quando existem múltiplas ou longas lesões ou quando os vasos são de pequeno calibre. No entanto é necessário esclarecer que estes doentes têm que ter uma adesão terapêutica com DTAP durante 12 meses. Pelo contrário, os *stents* metálicos devem ser escolhidos para doentes com intolerância ou fraca adesão à DTAP, com cirurgia programada que impeça o cumprimento dos 12 meses de DTAP ou com risco elevado de hemorragia <sup>121, 122</sup>.

## CONCLUSÃO

As SCA, no contexto das DCV, contribuem em grande parte para a elevada mortalidade associada a este grupo de doenças. Nos EUA, na Europa, incluindo Portugal, e nos países em desenvolvimento, a DCI é ou tornar-se-á a maior causa de morte nos próximos anos <sup>4-10, 15</sup>. Em Portugal, as DCI têm um grande impacto nas causas de morte, com destaque evidente para as SCA. Segundo o registo nacional de SCA, atualmente o EAMSST ultrapassou o EAMCST na forma mais frequente de SCA <sup>15</sup>. Salvaguardando que a sua prevenção primária deve ser o pilar de qualquer estratégia para o seu controlo, torna-se cada vez mais importante desenvolver meios de diagnóstico e de prognóstico mais específicos e sensíveis, de modo a identificar os doentes em risco e estratificá-los para que disponham do tratamento mais adequado. Estes meios têm assim implicações não só no tratamento, como na prevenção secundária da doença cardiovascular. A evolução terapêutica, tanto médica como invasiva, é também crucial na redução da mortalidade associada às SCA.

No diagnóstico das SCA, o ECG e os biomarcadores de necrose miocárdica são fundamentais <sup>1</sup>. Atualmente, têm-se desenvolvido novos testes de deteção das troponinas cardíacas, mais sensíveis, que permitem um diagnóstico mais precoce de EAM <sup>31-33</sup>, e portanto um tratamento também mais atempado. Está a agora a ser dada ênfase a outros testes, também de diagnóstico, não do evento agudo, mas das “placas vulneráveis”. Deste modo seria possível identificar os doentes de risco previamente à manifestação clínica da rutura das placas ateroscleróticas. A RMC associada a novos agentes de contraste e partículas específicas parece estar no bom caminho para que num futuro próximo se consigam prevenir os eventos isquémicos agudos <sup>36-40</sup>. Muitos destes testes têm também valor prognóstico que poderá vir a ser complementado com a utilização de novos biomarcadores como o GDF-15, a cistatina C e o NT-proBNP <sup>2, 49</sup>.

O tratamento com DTAP, aspirina e clopidogrel, assim como a anticoagulação com HBPM estão, atualmente, bem implementados na prática clínica <sup>1-3</sup>. No entanto, estes fármacos apresentam algumas limitações que levaram ao desenvolvimento de novos tratamentos médicos. O clopidogrel, devido à ativação via CYP2C19, apresenta uma grande variabilidade interindividual, o que promoveu o desenvolvimento de novos inibidores do recetor do ADP – P2Y12 <sup>1, 3, 50-56</sup>. O prasugrel foi aprovado pela FDA e já é uma alternativa viável <sup>58</sup>. Outros fármacos, como o ticagrelor e o elinogrel mostraram, também, uma eficácia superior ao clopidogrel na diminuição dos eventos isquémicos, no entanto existe um risco maior de hemorragia <sup>1, 3, 50</sup>.

Na terapêutica anticoagulante, o fondaparinux e a bivalirudina apresentam um perfil seguro e eficaz, estabelecendo-se como alternativas no tratamento antitrombótico das SCA <sup>1, 2</sup>. Outros fármacos como a otamixabano, rivaroxabano e o dabigatran apresentaram bons resultados nos estudos feitos até este momento, no entanto uma futura avaliação em estudos de fase III é ainda necessária para que possam ser introduzidos na prática clínica.

Devido ao importante papel do recetor PAR-1 na ativação plaquetária, desenvolveram-se novos fármacos antitrombóticos, capazes de competir com a trombina na ativação deste recetor <sup>109-111</sup>. O varopaxar e o atopaxar são dois antagonistas do PAR-1 que mostraram, nos

estudos iniciais, um bom desempenho na diminuição da ativação plaquetária e dos eventos isquêmicos <sup>109, 110</sup>. Necessitam, agora, de uma avaliação em novos estudos para tentar confirmar os resultados obtidos inicialmente e para serem aprovados para o uso na terapêutica antitrombótica.

Também a terapêutica de revascularização sofreu grande evolução com a introdução da ICP em 1977 <sup>121, 122</sup>. A partir desta data foram-se desenvolvendo novos dispositivos, com destaque inicial para os *stents* metálicos, e agora para os *stents* farmacoativos, que estão associados a uma menor taxa de re-estenose <sup>122, 123</sup>.

A terapêutica cardiovascular está em constante evolução, com a retirada de antigos e introdução de novos fármacos. É fundamental a divulgação e conhecimento, por todos os médicos, das recomendações clínicas atualizadas, de modo a aplicar a melhor terapêutica aos doentes com SCA.

#### **Conflito de interesses**

O autor declara não haver conflito de interesses.

## AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, que sempre me instruíram os melhores valores.

Aos meus irmãos, pelo apoio em todas as decisões.

À Daniela, pela disponibilidade e ajuda em todas as questões.

À Catarina, pelo apoio durante todo o tempo despendido nesta monografia.

Ao Professor Doutor Manuel Vaz da Silva, pela disponibilidade e orientação em todos os momentos da elaboração deste trabalho.

## BIBLIOGRAFIA

1. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011;32:2999-3054.
2. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:e1-e157.
3. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc*. 2009;84:917-38.
4. Murray CJL, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *The Lancet*. 1997;349:1498-504.
5. Mathers CD, Loncar D. Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS Med*. 2006;3:e442.
6. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2002;23:1177-89.
7. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2010 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121:e46-e215.
8. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart Disease and Stroke Statistics--2009 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation*. 2009;119:480-6.
9. Kim AS, Johnston SC. Global Variation in the Relative Burden of Stroke and Ischemic Heart Disease. *Circulation*. 2011;124:314-23.
10. Muller-Nordhorn J, Binting S, Roll S, et al. An update on regional variation in cardiovascular mortality within Europe. *Eur Heart J*. 2007;29:1316-26.
11. Heidenreich PA, Trogdon JG, Khavjou OA, et al. Forecasting the Future of Cardiovascular Disease in the United States: A Policy Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123:933-44.
12. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2010;362:2155-65.
13. Rosengren A. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2004;25:663-70.
14. Bazzino O, Monaco R, Mario B, et al. Management of acute coronary syndromes in developing countries: ACute Coronary Events—a multinational Survey of current management Strategies. *Am Heart J*. 2011;162:852-9.e22.
15. Santos JF, Aguiar C, Gavina C, et al. Portuguese Registry of Acute Coronary Syndromes: seven years of activity. *Rev Port Cardiol*. 2009;28:1465-500.
16. Mandelzweig L. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006;27:2285-93.
17. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J*. 2006;333:1091.
18. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J*. 2005;26:18-26.

19. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28:1598-660.
20. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365-72.
21. Ino Y, Kubo T, Tanaka A, et al. Difference of Culprit Lesion Morphologies Between ST-Segment Elevation Myocardial Infarction and Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndrome An Optical Coherence Tomography Study. *JACC Cardiovasc Interv*. 2011;4:76-82.
22. Vancraeynest D, Pasquet A, Roelants V, et al. Imaging the Vulnerable Plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57:1961-79.
23. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420:868-74.
24. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med*. 2011;364:226-35.
25. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart*. 2000;83:361-6.
26. Finn AV, Nakano M, Narula J, et al. Concept of Vulnerable/Unstable Plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2010;30:1282-92.
27. Libby P. Pathophysiology of Coronary Artery Disease. *Circulation*. 2005;111:3481-8.
28. Naghavi M. From Vulnerable Plaque to Vulnerable Patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part I. *Circulation*. 2003;108:1664-72.
29. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med*. 2003;349:2316-25.
30. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*. 2007;116:2634-53.
31. Giannitsis E, Becker M, Kurz K, et al. High-Sensitivity Cardiac Troponin T for Early Prediction of Evolving Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome and Negative Troponin Results on Admission. *Clin Chem*. 2010;56:642-50.
32. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858-67.
33. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL, et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2011;162:81-8.
34. Keller T, Zeller T, Peetz D, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2009;361:868-77.
35. Hollander JE, Litt HI, Chase M, et al. Computed tomography coronary angiography for rapid disposition of low-risk emergency department patients with chest pain syndromes. *Acad Emerg Med*. 2007;14:112-6.
36. Matter CM, Stuber M, Nahrendorf M. Imaging of the unstable plaque: how far have we got? *Eur Heart J*. 2009;30:2566-74.
37. Briley-Saebo KC, Mulder WJM, Mani V, et al. Magnetic resonance imaging of vulnerable atherosclerotic plaques: Current imaging strategies and molecular imaging probes. *J Magn Reson Imaging*. 2007;26:460-79.
38. te Boekhorst BCM, Cramer MJ, Pasterkamp G, et al. Recent developments and new perspectives on imaging of atherosclerotic plaque: role of anatomical, cellular and molecular MRI Part I and II. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26:433-45.
39. te Boekhorst BCM, Cramer M-JM, Pasterkamp G, et al. Recent developments and new perspectives on imaging of atherosclerotic plaque: role of anatomical, cellular and molecular MRI part III. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2010;26:447-57.
40. Budge LP, Salerno M. The Role of Cardiac Magnetic Resonance in the Evaluation of Patients Presenting with Suspected or Confirmed Acute Coronary Syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2011;2011:1-10.

41. Scirica BM. Acute coronary syndrome: emerging tools for diagnosis and risk assessment. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:1403-15.
42. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284:835-42.
43. Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, et al. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One*. 2009;4:e7947.
44. School AAROOBaWsHaHM. TIMI STUDY GROUP [updated 2011; cited 2012 March 15]; Available from: <http://www.timi.org/>.
45. Research CfO. GRACE University of Massachusetts Medical School; 1998-2012 [updated 2012; cited 2012 March 15]; Available from: <http://www.outcomes-umassmed.org/GRACE/>.
46. Yan A, Yan R, Tan M, et al. In-Hospital Revascularization and One-Year Outcome of Acute Coronary Syndrome Patients Stratified by the GRACE Risk Score. *Am J Cardiol*. 2005;96:913-6.
47. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, et al. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005;26:865-72.
48. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: the enduring value of Killip classification. *JAMA*. 2003;290:2174-81.
49. Eggers KM, Kempf T, Venge P, et al. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J*. 2010;160:88-94.
50. Yousuf O, Bhatt DL. The evolution of antiplatelet therapy in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol*. 2011;8:547-59.
51. Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al. Cytochrome p-450 polymorphisms and response to clopidogrel. *N Engl J Med*. 2009;360:354-62.
52. Simon T, Verstuyft C, Mary-Krause M, et al. Genetic determinants of response to clopidogrel and cardiovascular events. *N Engl J Med*. 2009;360:363-75.
53. Holmes DR, Dehmer GJ, Kaul S, et al. ACCF/AHA Clopidogrel Clinical Alert: Approaches to the FDA "Boxed Warning". *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:321-41.
54. Bainey KR, Lai TF, Mehta SR. Clopidogrel in acute coronary syndromes: Where are we now? *Thromb Haemost*. 2011;105:766-73.
55. Yin T, Miyata T. Pharmacogenomics of clopidogrel: Evidence and perspectives. *Thromb Res*. 2011;128:307-16.
56. Hulot J-S, Collet J-P, Silvain J, et al. Cardiovascular Risk in Clopidogrel-Treated Patients According to Cytochrome P450 2C19\*2 Loss-of-Function Allele or Proton Pump Inhibitor Coadministration. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56:134-43.
57. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al. ACCF/ACG/AHA 2010 Expert Consensus Document on the Concomitant Use of Proton Pump Inhibitors and Thienopyridines: A Focused Update of the ACCF/ACG/AHA 2008 Expert Consensus Document on Reducing the Gastrointestinal Risks of Antiplatelet Therapy and NSAID Use. *Am J Gastroenterol*. 2010;105:2533-49.
58. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2007 Guideline): A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2011;123:2022-60.
59. Qureshi Z, Hobson AR. Clopidogrel "Resistance": Where are We Now? *Cardiovasc Ther*. 2011.

60. Rajan L, Moliterno DJ. Beyond Aspirin and Clopidogrel: Is There a Need for Additional Antiplatelet Therapy in ACS? *Curr Cardiol Rep.* 2011;13:303-11.
61. O'Connor S, Montalescot G, Collet J-P. The P2Y<sub>12</sub> receptor as a target of antithrombotic drugs. *Purinergic Signal.* 2011;7:325-32.
62. Cattaneo M, Podda GM. State of the art of new P2Y<sub>12</sub> antagonists. *Intern Emerg Med.* 2010;5:385-91.
63. Tan G-M, Lam Y-Y, Yan BP. Novel Platelet ADP P2Y<sub>12</sub> Inhibitors in the Treatment of Acute Coronary Syndrome. *Cardiovasc Ther.* 2011.
64. Gaglia MA, Manoukian SV, Waksman R. Novel antiplatelet therapy. *Am Heart J.* 2010;160:595-604.
65. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357:2001-15.
66. Leonardi S, Rao SV, Harrington RA, et al. Rationale and design of the randomized, double-blind trial testing INtraveNous and Oral administration of elinogrel, a selective and reversible P2Y<sub>12</sub>-receptor inhibitor, versus clopidogrel to eVAluate Tolerability and Efficacy in nonurgent Percutaneous Coronary Interventions patients (INNOVATE-PCI). *Am Heart J.* 2010;160:65-72.
67. Chin CT, Roe MT, Fox KAA, et al. Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: The TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGy to medically manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *Am Heart J.* 2010;160:16-22.e1.
68. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361:1045-57.
69. Storey RF. Pharmacology and clinical trials of reversibly-binding P2Y<sub>12</sub> inhibitors. *Thromb Haemost.* 2011;105:S75-S81.
70. Bhatt DL, Lincoff AM, Gibson CM, et al. Intravenous platelet blockade with cangrelor during PCI. *N Engl J Med.* 2009;361:2330-41.
71. Harrington RA, Stone GW, McNulty S, et al. Platelet inhibition with cangrelor in patients undergoing PCI. *N Engl J Med.* 2009;361:2318-29.
72. Lenski M, Mahfoud F, Werner C, et al. Hotline sessions and clinical trial updates presented at the European Society of Cardiology Congress in Stockholm 2010. *Clin Res Cardiol.* 2010;99:679-92.
73. Berger JS, Roe MT, Gibson CM, et al. Safety and feasibility of adjunctive antiplatelet therapy with intravenous elinogrel, a direct-acting and reversible P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor antagonist, before primary percutaneous intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: The Early Rapid ReversAl of Platelet ThromboSis with Intravenous Elinogrel before PCI to Optimize REperfusion in Acute Myocardial Infarction (ERASE MI) pilot trial. *Am Heart J.* 2009;158:998-1004.e1.
74. Gurbel PA, Bliden KP, Antonino MJ, et al. The effect of elinogrel on high platelet reactivity during dual antiplatelet therapy and the relation to cyp 2c19\*2 genotype: first experience in patients. *J Thromb Haemost.* 2010;8:43-53.
75. Chandrasekar S, Loomba R, Shah P, et al. The Need for Novel Anticoagulation Therapy in Acute Coronary Syndrome. *Am J Ther.* 2011.
76. Simoons ML, Bobbink IWG, Boland J, et al. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43:2183-90.
77. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Comparison of fondaparinux and enoxaparin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 2006;354:1464-76.
78. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA.* 2006;295:1519-30.



79. Schiele F. Fondaparinux and acute coronary syndromes: update on the OASIS 5-6 studies. *Vasc Health Risk Manag.* 2010;6:179-87.
80. Rupprecht HJ, Blank R. Clinical pharmacology of direct and indirect factor Xa inhibitors. *Drugs.* 2010;70:2153-70.
81. Lombo B, Diez JG. Future anticoagulants in interventional cardiology: anti-IXa and anti-Xa agents in percutaneous coronary intervention. *Future Cardiol.* 2011;7:281-5.
82. Morais J. Recent research on antithrombotics. News on the treatment of patients with acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2010;29:783-98.
83. Hocht T, Farhan S, Wojta J, et al. New anticoagulant agents in acute coronary syndromes. *Heart.* 2010;97:244-52.
84. Cohen M, Bhatt DL, Alexander JH, et al. Randomized, Double-Blind, Dose-Ranging Study of Otamixaban, a Novel, Parenteral, Short-Acting Direct Factor Xa Inhibitor, in Percutaneous Coronary Intervention: The SEPIA-PCI Trial. *Circulation.* 2007;115:2642-51.
85. Sabatine MS, Antman EM, Widimsky P, et al. Otamixaban for the treatment of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes (SEPIA-ACS1 TIMI 42): a randomised, double-blind, active-controlled, phase 2 trial. *Lancet.* 2009;374:787-95.
86. Sakhuja R, Yeh RW, Bhatt DL. Anticoagulant Agents in Acute Coronary Syndromes. *Curr Probl Cardiol.* 2011;36:127-68.
87. Harenberg J, Wehling M. Future of Anticoagulant Therapy. *Cardiovasc Ther.* 2011;29:291-300.
88. Weitz JL. Factor Xa and thrombin as targets for new oral anticoagulants. *Thromb Res.* 2011;127:S5-S12.
89. Mega JL, Braunwald E, Mohanavelu S, et al. Rivaroxaban versus placebo in patients with acute coronary syndromes (ATLAS ACS-TIMI 46): a randomised, double-blind, phase II trial. *Lancet.* 2009;374:29-38.
90. Mega JL, Braunwald E, Wiviott SD, et al. Rivaroxaban in Patients with a Recent Acute Coronary Syndrome. *N Engl J Med.* 2011;366:9-19.
91. Gulseth MP, Michaud J, Nutescu EA. Rivaroxaban: An oral direct inhibitor of factor Xa. *Am J Health Syst Pharm.* 2008;65:1520-9.
92. Haas S. Rivaroxaban - an oral, direct Factor Xa inhibitor - lessons from a broad clinical study programme. *Eur J Haematol.* 2009;82:339-49.
93. Ufer M. Comparative efficacy and safety of the novel oral anticoagulants dabigatran, rivaroxaban and apixaban in preclinical and clinical development. *Thromb Haemost.* 2010;103:572-85.
94. Bauer KA. Recent progress in anticoagulant therapy: oral direct inhibitors of thrombin and factor Xa. *J Thromb Haemost.* 2011;9:12-9.
95. Sattari M, Lowenthal DT. Novel oral anticoagulants in development: Dabigatran, Rivaroxaban, and Apixaban. *Am J Ther.* 2011;18:332-8.
96. Turpie AGG. The top 4 advances in antithrombotic care in the last year. *Thromb Res.* 2008;123:S2-S6.
97. Roser-Jones C, Becker RC. Apixaban: an emerging oral factor Xa inhibitor. *J Thromb Thrombolysis.* 2009;29:141-6.
98. Alexander JH, Becker RC, Bhatt DL, et al. Apixaban, an Oral, Direct, Selective Factor Xa Inhibitor, in Combination With Antiplatelet Therapy After Acute Coronary Syndrome: Results of the Apixaban for Prevention of Acute Ischemic and Safety Events (APPRAISE) Trial. *Circulation.* 2009;119:2877-85.
99. Alexander JH, Lopes RD, James S, et al. Apixaban with antiplatelet therapy after acute coronary syndrome. *N Engl J Med.* 2011;365:699-708.
100. Karthikeyan G, Eikelboom JW. Apixaban in Acute Coronary Syndromes. *Cardiovasc Ther.* 2011;29:285-90.

101. Lincoff AM, Bittl JA, Harrington RA, et al. Bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade compared with heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary intervention: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2003;289:853-63.
102. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 2006;355:2203-16.
103. White HD, Ohman EM, Lincoff AM, et al. Safety and efficacy of bivalirudin with and without glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention 1-year results from the ACUTY (Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage strategY) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:807-14.
104. Lincoff AM, Kleiman NS, Kereiakes DJ, et al. Long-term efficacy of bivalirudin and provisional glycoprotein IIb/IIIa blockade vs heparin and planned glycoprotein IIb/IIIa blockade during percutaneous coronary revascularization: REPLACE-2 randomized trial. *JAMA*. 2004;292:696-703.
105. Lee CJ, Ansell JE. Direct thrombin inhibitors. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:581-92.
106. van Ryn J, Stangier J, Haertter S, et al. Dabigatran etexilate – a novel, reversible, oral direct thrombin inhibitor: Interpretation of coagulation assays and reversal of anticoagulant activity. *Thromb Haemost*. 2010;103:1116-27.
107. Golembiewski JA. Dabigatran: A New Oral Anticoagulant. *J Perianesth Nurs*. 2011;26:420-3.
108. Oldgren J, Budaj A, Granger CB, et al. Dabigatran vs. placebo in patients with acute coronary syndromes on dual antiplatelet therapy: a randomized, double-blind, phase II trial. *Eur Heart J*. 2011;32:2781-9.
109. Angiolillo DJ, Capodanno D, Goto S. Platelet thrombin receptor antagonism and atherothrombosis. *Eur Heart J*. 2009;31:17-28.
110. Tello-Montoliu A, Tomasello SD, Ueno M, et al. Antiplatelet therapy: thrombin receptor antagonists. *Br J Clin Pharmacol*. 2011;72:658-71.
111. De Candia E. Mechanisms of platelet activation by thrombin: A short history. *Thromb Res*. 2011;129:250-6.
112. Siddique A, Butt M, Shantsila E, et al. New antiplatelet drugs: beyond aspirin and clopidogrel. *Int J Clin Pract*. 2009;63:776-89.
113. Ji X, Hou M. Novel agents for anti-platelet therapy. *J Hematol Oncol*. 2011;4:44.
114. White HD. Oral antiplatelet therapy for atherothrombotic disease: Current evidence and new directions. *Am Heart J*. 2011;161:450-61.
115. Leonardi S, Tricoci P, Becker RC. Thrombin receptor antagonists for the treatment of atherothrombosis: therapeutic potential of vorapaxar and E-5555. *Drugs*. 2010;70:1771-83.
116. O'Donoghue ML, Bhatt DL, Wiviott SD, et al. Safety and Tolerability of Atopaxar in the Treatment of Patients With Acute Coronary Syndromes: The Lessons From Antagonizing the Cellular Effects of Thrombin-Acute Coronary Syndromes Trial. *Circulation*. 2011;123:1843-53.
117. Goto S, Yamaguchi T, Ikeda Y, et al. Safety and exploratory efficacy of the novel thrombin receptor (PAR-1) antagonist SCH530348 for non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Atheroscler Thromb*. 2010;17:156-64.
118. Becker RC, Moliterno DJ, Jennings LK, et al. Safety and tolerability of SCH 530348 in patients undergoing non-urgent percutaneous coronary intervention: a randomised, double-blind, placebo-controlled phase II study. *Lancet*. 2009;373:919-28.
119. Wiviott SD, Flather MD, O'Donoghue ML, et al. Randomized Trial of Atopaxar in the Treatment of Patients With Coronary Artery Disease: The Lessons From Antagonizing the Cellular Effect of Thrombin-Coronary Artery Disease Trial. *Circulation*. 2011;123:1854-63.
120. Goto S, Ogawa H, Takeuchi M, et al. Double-blind, placebo-controlled Phase II studies of the protease-activated receptor 1 antagonist E5555 (atopaxar) in Japanese patients with acute coronary syndrome or high-risk coronary artery disease. *Eur Heart J*. 2010;31:2601-13.

121. Wijns W, Kolh P, Danchin N, et al. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2010;31:2501-55.
122. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2011;79:453-95.
123. Khan W, Farah S, Domb AJ. Drug eluting stents: Developments and current status. *J Control Release*. 2012.
124. Stettler C, Wandel S, Allemann S, et al. Outcomes associated with drug-eluting and bare-metal stents: a collaborative network meta-analysis. *The Lancet*. 2007;370:937-48.
125. Mauri L, Silbaugh TS, Garg P, et al. Drug-eluting or bare-metal stents for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*. 2008;359:1330-42.

ANEXO

# Normas de publicação da Revista Portuguesa de Cardiologia

A Revista Portuguesa de Cardiologia, órgão oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia, é uma publicação científica internacional destinada ao estudo das doenças cardiovasculares.

Publica artigos em português na sua edição em papel e em português e inglês na sua edição online, sobre todas as áreas da Medicina Cardiovascular. Se os artigos são publicados apenas em inglês, esta versão surgirá simultaneamente em papel e online. Inclui regularmente artigos originais sobre investigação clínica ou básica, revisões temáticas, casos clínicos, imagens em cardiologia, comentários editoriais e cartas ao editor. Para consultar as edições online deverá aceder através do link [www.revportcardiol.org](http://www.revportcardiol.org).

Todos os artigos são avaliados antes de serem aceites para publicação por peritos designados pelos Editores (peer review). A submissão de um artigo à Revista Portuguesa de Cardiologia implica que este nunca tenha sido publicado e que não esteja a ser avaliado para publicação noutra revista.

Os trabalhos submetidos para publicação são propriedade da Revista Portuguesa de Cardiologia e a sua reprodução total ou parcial deverá ser convenientemente autorizada. Todos os autores deverão enviar a Declaração de Originalidade, conferindo esses direitos à RPC, na altura em que os artigos são aceites para publicação.

## Envio de manuscritos

Os manuscritos para a Revista Portuguesa de Cardiologia são enviados através do link <http://www.ees.elsevier.com/repc>. Para enviar um manuscrito, é apenas necessário aceder ao referido link e seguir todas as instruções que surgem.

## Responsabilidades Éticas

Os autores dos artigos aceitam a responsabilidade definida pelo Comité Internacional dos Editores das Revistas Médicas (consultar [www.icmje.org](http://www.icmje.org)).

Os trabalhos submetidos para publicação na Revista Portuguesa de Cardiologia devem respeitar as recomendações internacionais sobre investigação clínica (Declaração de Helsínquia da Associação Médica Mundial, revista recentemente) e com animais de laboratório (Sociedade Americana de Fisiologia). Os estudos aleatorizados deverão seguir as normas CONSORT.

## Informação sobre autorizações

A publicação de fotografias ou de dados dos doentes não devem identificar os mesmos. Em todos os casos, os autores devem apresentar o consentimento escrito por parte do doente que autorize a sua publicação, reprodução e divulgação em papel e na Revista Portuguesa de Cardiologia. Do mesmo modo os autores são responsáveis por obter as respectivas autorizações para reproduzir na Revista Portuguesa de Cardiologia todo o material (texto, tabelas ou figuras) previamente publicado. Estas autorizações devem ser solicitadas ao autor e à editora que publicou o referido material.

## Conflito de interesses

Cada um dos autores deverá indicar no seu artigo se existe ou não qualquer tipo de Conflito de Interesses.

## Declaração de originalidade

O autor deverá enviar uma declaração de originalidade. Ver anexo I

## Protecção de dados

Os dados de carácter pessoal que se solicitam vão ser tratados num ficheiro automatizado da Sociedade Portuguesa de Cardiologia (SPC) com a finalidade de gerir a publicação do seu artigo na Revista Portuguesa de Cardiologia (RPC). Salvo indique o contrário ao enviar o artigo, fica expressamente autorizado que os dados referentes ao seu nome, apelidos, local de trabalho e correio electrónico sejam publicados na RPC, bem como no portal da SPC ([www.spc.pt](http://www.spc.pt)) e no portal online [www.revportcardiol.org](http://www.revportcardiol.org), com o intuito de dar a conhecer a autoria do artigo e de possibilitar que os leitores possam comunicar com os autores.

## INSTRUÇÕES AOS AUTORES

Todos os manuscritos deverão ser apresentados de acordo com as normas de publicação. Pressupõe-se que o primeiro autor é o responsável pelo cumprimento das normas e que os restantes autores conhecem, participam e estão de acordo com o conteúdo do manuscrito.

### 1. Artigos Originais

Apresentação do documento:

- Com espaço duplo, margens de 2,5 cm e páginas numeradas.
- Não deverão exceder 5.000 palavras, contadas desde a primeira à última página, excluindo as tabelas.
- Consta de dois documentos: primeira página e manuscrito
- O manuscrito deve seguir sempre a mesma ordem: a) resumo estruturado em português e palavras-chave; b) resumo estruturado em inglês e palavras-chave; c) quadro de abreviaturas em português e em inglês; d) texto; e) bibliografia; f) legendas das figuras; g) tabelas (opcional) e h) figuras (opcional)-

### Primeira página

Título completo (menos de 150 caracteres) em português e em inglês.

Nome e apelido dos autores pela ordem seguinte: nome próprio, seguido do apelido (pode conter dois nomes)

Proveniência (Serviço, Instituição, cidade, país) e financiamento caso haja.

Endereço completo do autor a quem deve ser dirigida a correspondência, fax e endereço electrónico.

Faz-se referência ao número total de palavras do manuscrito (excluindo as tabelas).

### Resumo estruturado

O resumo, com um máximo de 250 palavras, está dividido em quatro partes: a) Introdução e objectivos; b) Métodos; c) Resultados e d) Conclusões.

Deverá ser elucidativo e não inclui referências bibliográficas nem abreviaturas (excepto as referentes a unidades de medida).

Inclui no final três a dez palavras-chave em português e em inglês. Deverão ser preferencialmente seleccionadas a partir da lista publicada na Revista Portuguesa de Cardiologia, oriundas do Medical Subject

Headings (MeSH) da National Library of Medicine, disponível em: [www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html](http://www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html).

O resumo e as palavras-chave em inglês devem ser apresentados da mesma forma.

## Texto

Deverá conter as seguintes partes devidamente assinaladas: a) Introdução; b) Métodos; c) Resultados; d) Discussão e e) Conclusões. Poderá utilizar subdivisões adequadamente para organizar cada uma das secções.

As abreviaturas das unidades de medida são as recomendadas pela RPC (ver Anexo II).

Os agradecimentos situam-se no final do texto.

## Bibliografia

As referências bibliográficas deverão ser citadas por ordem numérica no formato 'superscript', de acordo com a ordem de entrada no texto.

As referências bibliográficas não incluem comunicações pessoais, manuscritos ou qualquer dado não publicado. Todavia podem estar incluídos, entre parêntesis, ao longo do texto.

São citados abstracts com menos de dois anos de publicação, identificando-os com [abstract] colocado depois do título.

As revistas médicas são referenciadas com as abreviaturas utilizadas pelo Index Medicus: List of Journals Indexed, tal como se publicam no número de Janeiro de cada ano. Disponível em: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch\\_help.html#journalLists](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/citmatch_help.html#journalLists).

O estilo e a pontuação das referências deverão seguir o modelo Vancouver 3.

**Revista médica:** Lista de todos os autores. Se o número de autores for superior a três, incluem-se os três primeiros, seguidos da abreviatura latina et al. Exemplo:

17. Sousa PJ, Gonçalves PA, Marques H et al. Radiação na AngioTC cardíaca; preditores de maior dose utilizada e sua redução ao longo do tempo. Rev Port cardiol, 2010; 29:1655-65

**Capítulo em livro:** Autores, título do capítulo, editores, título do livro, cidade, editora e páginas. Exemplo:

23. Nabel EG, Nabel GJ. Gene therapy for cardiovascular disease. En: Haber E, editor. Molecular cardiovascular medicine. New York: Scientific American 1995. P79-96.

Livro: Cite as páginas específicas. Exemplo:

30. Cohn PF. Silent myocardial ischemia and infarction. 3rd ed. New York: Mansel Dekker; 1993. P. 33.

**Material electrónico:** Artigo de revista em formato electrónico. Exemplo:

Aboud S. Quality improvement initiative in nursing homes: the ANA acts it an advisory role. Am J Nurs. [serie na internet.] 2002 Jun citado 12 Ago 2002;102(6): [aprox. 3] p. Disponível em: <http://www.nursingworld.org/AJN/2002/june/Vvawatch.htm>

.A Bibliografia será enviada como texto regular, nunca como nota de rodapé. Não se aceitam códigos específicos dos programas de gestão bibliográfica.

## 1. Figuras

As figuras correspondentes a gráficos e desenhos são enviadas no formato TIFF ou JPEG de preferência, com uma resolução nunca inferior a 300 dpi e utilizando o negro para linhas e texto. São alvo de numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

- A grafia, símbolos, letras, etc, deverão ser enviados num tamanho que, ao ser reduzido, os mantenha claramente legíveis. Os detalhes especiais deverão ser assinalados com setas contrastantes com a figura.

- As legendas das figuras devem ser incluídas numa folha aparte. No final devem ser identificadas as abreviaturas empregues por ordem alfabética.

- As figuras não podem incluir dados que dêem a conhecer a proveniência do trabalho ou a identidade do paciente. As fotografias das pessoas devem ser feitas de maneira que estas não sejam identificadas ou incluir-se-á o consentimento por parte da pessoa fotografada.

## Tabelas

São identificadas com numeração árabe de acordo com a ordem de entrada no texto.

Cada tabela será escrita a espaço duplo numa folha aparte.

- Incluem um título na parte superior e na parte inferior são referidas as abreviaturas por ordem alfabética.

- O seu conteúdo é auto-explicativo e os dados que incluem não figuram no texto nem nas figuras.

## 2. Cartas ao Editor

Devem ser enviadas sob esta rubrica e referem-se a artigos publicados na Revista. Serão somente consideradas as cartas recebidas no prazo de oito semanas após a publicação do artigo em questão.

- Com espaço duplo, com margens de 2,5 cm.

- O título (em português e em inglês), os autores (máximo quatro), proveniência, endereço e figuras devem ser especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

- Não podem exceder as 800 palavras.

- Podem incluir um número máximo de duas figuras. As tabelas estão excluídas.

## 3. Casos Clínicos

Devem ser enviados sob esta rubrica.

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

- O título (em português e em inglês) não deve exceder 10 palavras

Os autores (máximo oito) proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

O texto explicativo não pode exceder 3.000 palavras e contém informação de maior relevância. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

Contém um número máximo de 4 figuras e pode ser enviado material suplementar, como por exemplo vídeos clips.

## 4. Imagens em Cardiologia

- A espaço duplo com margens de 2,5 cm.

- O título (em português e em inglês) não deve exceder oito palavras

- Os autores (máximo seis), proveniência, endereço e figuras serão especificados de acordo com as normas anteriormente referidas para os artigos originais.

- O texto explicativo não pode exceder as 250 palavras e contém informação de maior relevância, sem referências bibliográficas. Todos os símbolos que possam constar nas imagens serão adequadamente explicados no texto.

- Contém um número máximo de quatro figuras.

## 5. Material adicional na WEB

A Revista Portuguesa de Cardiologia aceita o envio de material electrónico adicional para apoiar e melhorar a apresentação da sua investigação científica. Contudo, unicamente se considerará para publicação o material electrónico adicional directamente relacionado com o conteúdo do artigo e a sua aceitação final dependerá do critério do Editor. O material adicional aceite não será traduzido e publicar-se-á electronicamente no formato da sua recepção.

Para assegurar que o material tenha o formato apropriado recomendamos o seguinte:

	Formato	Extensão	Detalhes
Texto	Word	.doc ou docx	Tamanho máximo 300 Kb
Imagem	JPG	.jpg	Tamanho máximo 10MB
Audio	MP3	.mp3	Tamanho máximo 10MB
Vídeo	WMV	.wmv	Tamanho máximo 30MB

Os autores deverão submeter o material no formato electrónico através do EES como arquivo multimédia juntamente com o artigo e conceber um título conciso e descritivo para cada arquivo.

Do mesmo modo, este tipo de material deverá cumprir também todos os requisitos e responsabilidades éticas gerais descritas nessas normas.

O Corpo Redactorial reserva-se o direito de recusar o material electrónico que não julgue apropriado.

## ANEXO I

### DECLARAÇÃO

Declaro que autorizo a publicação do manuscrito:

Ref.<sup>a</sup> .....

Título .....

.....

.....

.....

do qual sou autor ou c/autor.

Declaro ainda que presente manuscrito é original, não foi objecto de qualquer outro tipo de publicação e cedo a inteira propriedade à Revista Portuguesa de Cardiologia, ficando a sua reprodução, no todo ou em parte, dependente de prévia autorização dos editores.

Nome dos autores:

.....

.....

.....

Assinaturas:

## ANEXO II

Símbolos, abreviaturas de medidas ou estatística

Designação	Português	Inglês
Ampere	A	A
Ano	ano	yr
Centímetro quadrado	cm <sup>2</sup>	cm <sup>2</sup>
Contagens por minuto	cpm	cpm
Contagens por segundo	cps	cps
Curie	Ci	Ci
Electrocardiograma	ECG	ECG
Equivalente	Eq	Eq
Grau Celsius	°C	°C
Grama	g	g
Hemoglobina	Hb	Hb
Hertz	Hz	Hz
Hora	h	h
Joule	J	J
Litro	L ou l	l ou L
Metro	m	m
Minuto	min	min
Molar	M	M
Mole	mol	mol
Normal (concentração)	N	N
Ohm	Ω	Ω
Osmol	osmol	osmol
Peso	peso	WT
Pressão parcial de CO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>	pCO <sub>2</sub>
Pressão parcial de O <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>	pO <sub>2</sub>
Quilograma	kg	kg
Segundo	s	sec
Semana	Sem	Wk
Sistema nervoso central	SNC	CNS
Unidade Internacional	UI	IU
Volt	V	V
Milivolt	mV	mV
Volume	Vol	Vol
Watts	W	W

### Estatística:

Coeficiente de correlação	r	r
Desvio padrão (standard)	DP	SD
Erro padrão (standard) da média	EPM	SEM
Graus de liberdade	gl	df
Média	$\bar{x}$	$\bar{x}$
Não significativa	NS	NS
Número de observações	n	n
Probabilidade	p	p
Teste «t» de Student	teste t	t test